

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ И ФАРМАЦЕВТОВ

Вестник

Ежеквартальное
издание

№ 1
2022

ФЕРОНА



*Бережная защита от вирусов.
ВИФЕРОН®: лечение и профилактика
ОРВИ у детей*



Уважаемые коллеги!

За прошедшие два года усилия большинства врачей были направлены на борьбу с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). На фоне пандемии на второй план отступили заболевания гриппом и другими острыми респираторными вирусными инфекциями. Однако в зимний сезон 2021/2022 года в России снова были зафиксированы рекордные уровни заболеваемости этими инфекциями. Важно отметить, что более половины из числа заболевших ОРВИ – дети до 17 лет. Кроме того, в соответствии с последними данными, дети стали гораздо более уязвимы

в отношении новых штаммов коронавирусной инфекции, что подтверждается в том числе и увеличением числа осложнений COVID-19 среди этой группы пациентов. Своевременный и правильный выбор оптимальной стратегии лечения респираторных вирусных инфекций и профилактики осложнений у детей очень важен, так как их иммунная система находится в непрерывном процессе развития.

Материалы нового выпуска журнала «Вестник Ферона» посвящены теме лечения и профилактики острых респираторных инфекций у детей. В педиатрии и неонатологии препараты интерферона традиционно занимали одно из значительных мест в лечении и профилактике этих заболеваний. С приходом новой коронавирусной инфекции они стали активно применяться и при COVID-19, помогая самым маленьким пациентам справиться с болезнью. В нашем журнале вы найдете результаты исследований по применению препаратов ВИФЕРОН® при лечении ОРВИ и новой коронавирусной инфекции. Важно отметить, что эти препараты разрешены для лечения детей с первых дней жизни, что делает их применение особенно актуальным в неонатологии и педиатрии.

В этом номере мы публикуем интервью с заведующей кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России доктором медицинских наук, профессором Галиной Петровной Мартыновой, которая рассказала, как сейчас меняется структура заболеваемости ОРВИ, каковы особенности новых штаммов COVID-19, а также поделилась результатами исследований по применению препаратов интерферона при лечении детей с новой коронавирусной инфекцией.

В нашей традиционной рубрике «Персона» – рассказ о выдающемся ученом-педиатре Михаиле Степановиче Маслове, биография которого – это воодушевляющий пример жизни, отданной медицине ради здоровья миллионов детей.

Надеемся, что материалы номера будут полезны в вашей ежедневной практике!

С уважением,
главный редактор журнала «Вестник Ферона»,
научный руководитель компании «Ферон»
доктор биологических наук, профессор,
заслуженный деятель науки РФ **В.В. Малиновская**



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор – В.В. Малиновская, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, дважды лауреат Премии Правительства РФ, почетный доктор ДНКЦИБ ФМБФ России, заведующая лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» МЗ РФ Г.А. Галегов, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории химиотерапии вирусов, председатель проблемной комиссии химиотерапии вирусов НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского МЗ РФ И.Н. Захарова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ М.В. Дегтярева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неонатологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова О.В. Зайцева, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой педиатрии Московского государственного медико-стоматологического университета Л.Н. Мазанкова, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО) МЗ РФ Г.А. Самсыгина, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, председатель редакционного совета журнала «Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского» Х.С. Ибшиев, доктор медицинских наук, профессор кафедры урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ

АДРЕС РЕДАКЦИИ:

125424, г. Москва, Волоколамское шоссе, д. 73 Тел.: 8 (499) 193-07-03, e-mail: info@viferon.ru сайт: http://www.viferon.ru Издатель: ООО «Медиа-Сервис», 111116, г. Москва, ул. Энергетическая, дом 16, корпус 2, этаж 1, пом. 67, комн. 1. Тел.: +7 (495) 988-18-06 | vashagazeta.com. E-mail: ask@vashagazeta.com Фото: Shutterstock/FOTODOM Обложки: 1 - Syda Productions/Shutterstock/FOTODOM; 3 - Evgeny Atamanenko/Shutterstock/FOTODOM Бесплатная тематическая рассылка по специалистам.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ №ФС77-40988 от 16 июля 2010 г.

Тираж: 5000 экз. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Отпечатано в типографии ООО «Кодекс»: 141033, Московская обл., г. Мытищи, ул. Фабричная (Пироговский мкр-н), д. 1, под. 7, эт. 3, пом. 1. Аудитория: 18+

АКТУАЛИЗАЦИЯ / АКТУАЛЬНО

ОРВИ: факты и цифры.....3 ARVI: facts and figures

CONSILIUM / Консилиум

Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами E и C на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты метаанализа/ Т.А. Руженцова, Н.А. Мешкова, Д.А. Хавкина.....8

The effect of combined therapy using Interferon alpha-2b with E and C vitamins on ARVI and influenza course in children: meta-analysis results/ T. Ruzhentsova, N. Meshkova, D. Khavkina

Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста/ Е.Н. Ермакова, А.Н. Шувалов, Г.С. Брагина, О.В. Паршина, Т.С. Гусева.....20

Complex treatment of acute respiratory viral infections with bacterial complications in preschool children/ E. Ermakova, A. Shuvalov, G. Bragina, O. Parshina, T. Guseva

Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19/ А.И. Сафина, О.В. Шарипова, И.Я. Лутфуллин, О.С. Наумова, М.А. Даминова.....28

Modern opportunities of interferons in treatment of children with COVID-19/ A. Safina, O. Sharipova, I. Lutfullin, O. Naumova, M. Daminova

INTER COLLEGAS / Между коллегами

Респираторные вирусы: защита и профилактика детей/ Интервью с Галиной Петровной Мартыновой.....34

Respiratory viruses: children protection and diseases prevention measures/ Interview with Galina Martynova

PERSONA / Персона

М.С. Маслов: «Педиатрия – это самая чудесная, самая благородная специальность».....39

M. Maslov: Pediatrics is the most wonderful, the most noble profession

IPSISSIMA VERBA / Слово в слово

Кроссворд.....44 Crossword puzzle

ОРВИ: факты и цифры

Infographic with a central illustration of a person holding their head and four circular fact bubbles. Fact 1: ОРВИ составляет более 90% в структуре инфекционной заболеваемости. Fact 2: ОРВИ в год болеет в среднем 20–23% населения страны. Fact 3: Более 53% всех случаев ОРВИ приходится на детей в возрасте до 17 лет. Fact 4: ОРВИ занимает первое место по экономическому ущербу для государства: 606 505 442 000 руб. в 2020 году.

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2В – ОСНОВНОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® – ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ГРИППОМ, ПАРАГРИППОМ, АДЕНОВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, А ТАКЖЕ В МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ГРИППА И ОРВИ.

http://niidi.ru/dotAsset/cd4b4cf7-5848-45fa-a888-1d6b55f198bf.pdf http://niidi.ru/dotAsset/69f7f879-9765-4634-a621-8792acf587b7.pdf http://niidi.ru/dotAsset/755fad9f-cf0a-424d-9235-4c6fdb461367.pdf https://docs.cntd.ru/document/552280593?section=text

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРВИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ²

Table with 7 columns: Показатель, Этиология, Грипп, Парагрипп, Аденовирус, РС-вирус, Коронавирус, Реовирус. Rows include: Преимущественный сезон, Наиболее восприимчивый возраст, Наиболее типичные клинические признаки (Intoxication, Temperature, Catarrhal syndrome, ЖК-синдром, Course).

Несмотря на общие входные ворота при ОРВИ любой этиологии (слизистая оболочка носовых ходов и носоглотки) с обязательным развитием локального воспаления (ринит, фарингит), эти инфекции отличаются значительным полиморфизмом клинической симптоматики.



АКТУАЛИЗАЦИЯ / АКТУАЛЬНО

Vector/Shutterstock/FOTODOM

Alysh/Shutterstock/FOTODOM

ФАКТ 1

Грипп в структуре ОРВИ занимает менее **0,5%**

ФАКТ 2

Более **50%** населения РФ ежегодно вакцинируются против гриппа

ФАКТ 3

Заболеваемость гриппом в 2020 году составила **35,07** на 100 тыс. населения, что ниже показателя прошлого года на 6%

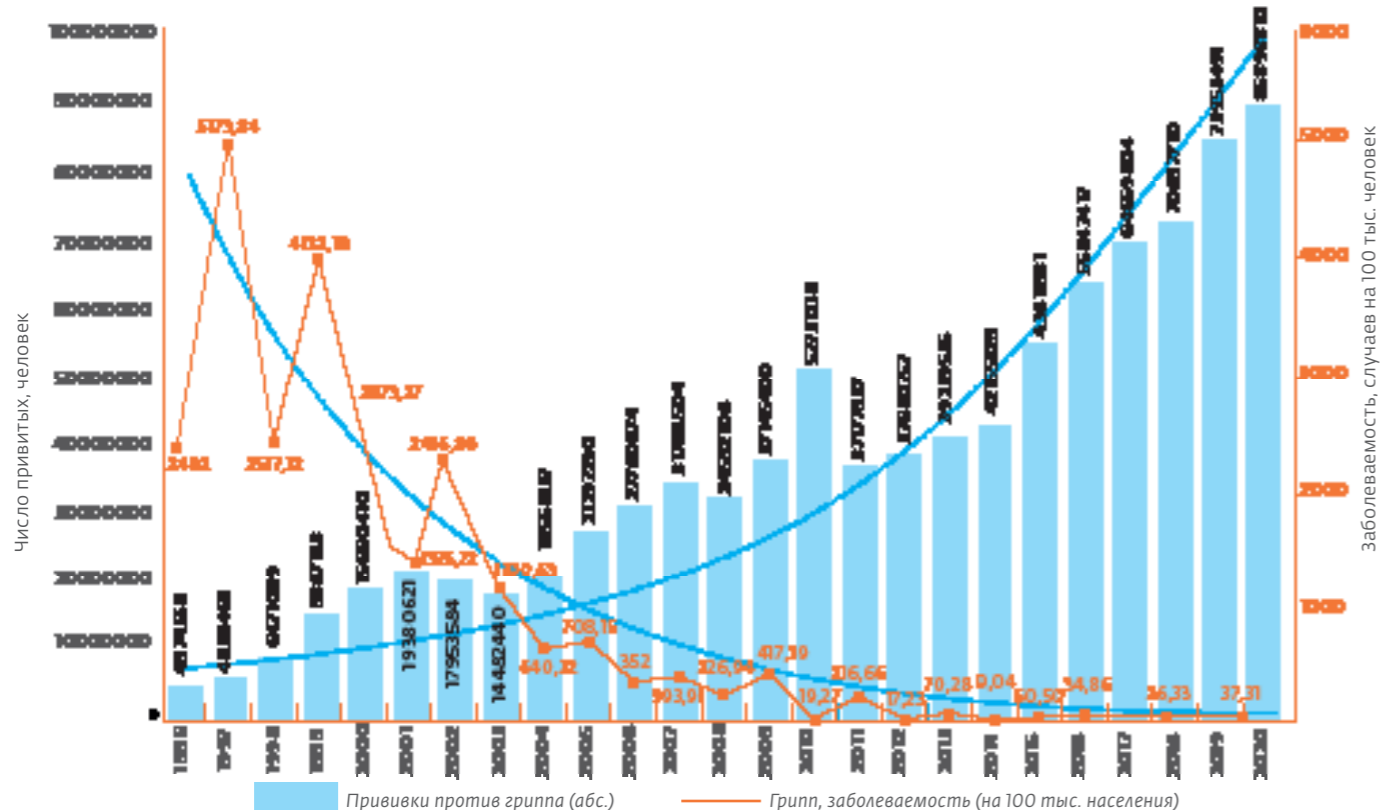
ФАКТ 4

В 2020 году зарегистрировано **80** случаев летального исхода при гриппе, из них **13** случаев – среди детей до 17 лет

ФАКТ 5

Заболеваемость гриппом детского населения составила **92,97** на 100 тыс. населения, у возрастной группы 1–2 года – **144,08** на 100 тыс. населения, у детей 3–6 лет – **113,43** на 100 тыс. населения

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГРИППОМ (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ) И ЧИСЛА ПРИВЫТЫХ ПРОТИВ ГРИППА



Принимаемые меры по увеличению охвата вакцинацией способствовали устойчивому снижению заболеваемости гриппом в последние годы.

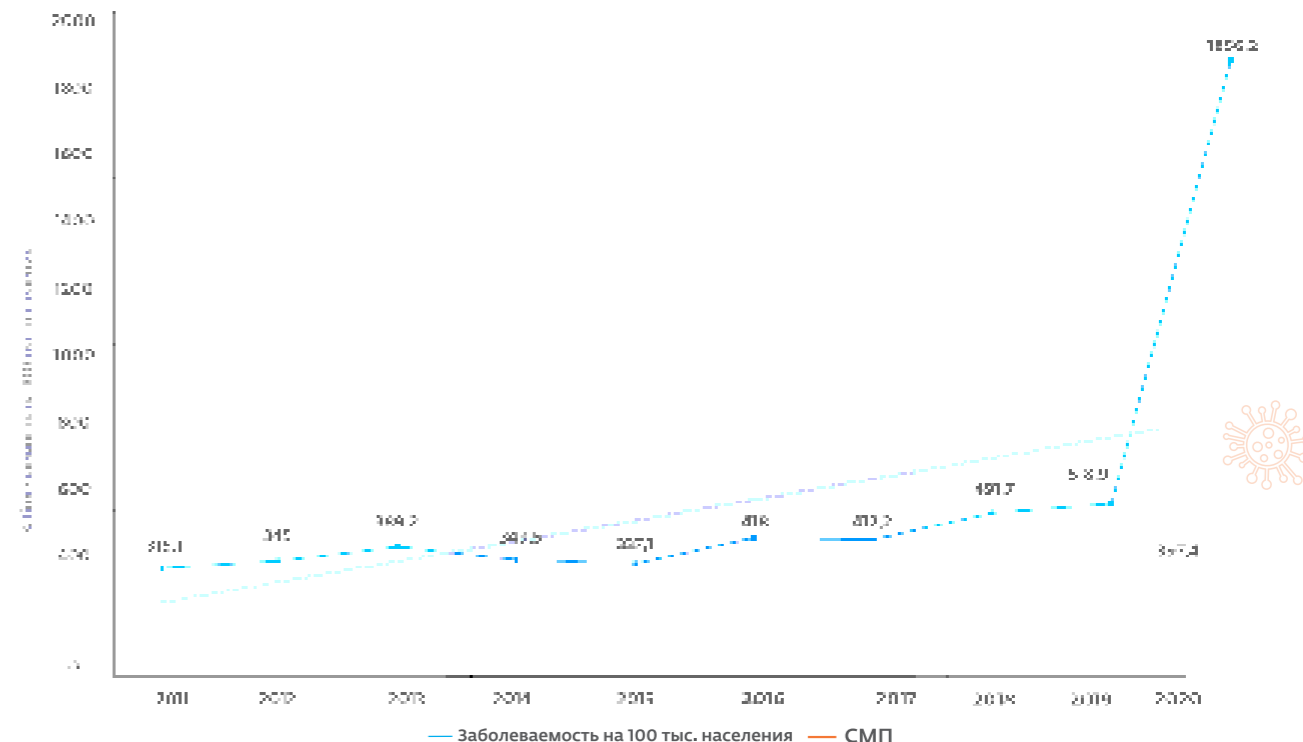
ФАКТ 1*

В 2020 году в **100** раз относительно прошлого года увеличилась заболеваемость пневмонией вирусной этиологии

ФАКТ 2*

Зарегистрированное число летальных случаев от внебольничной пневмонии в 2020 году увеличилось почти в **12** раз по сравнению с предыдущим годом

ДИНАМИКА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ВНЕБОЛЬНИЧНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ (НА 100 ТЫС. НАСЕЛЕНИЯ)

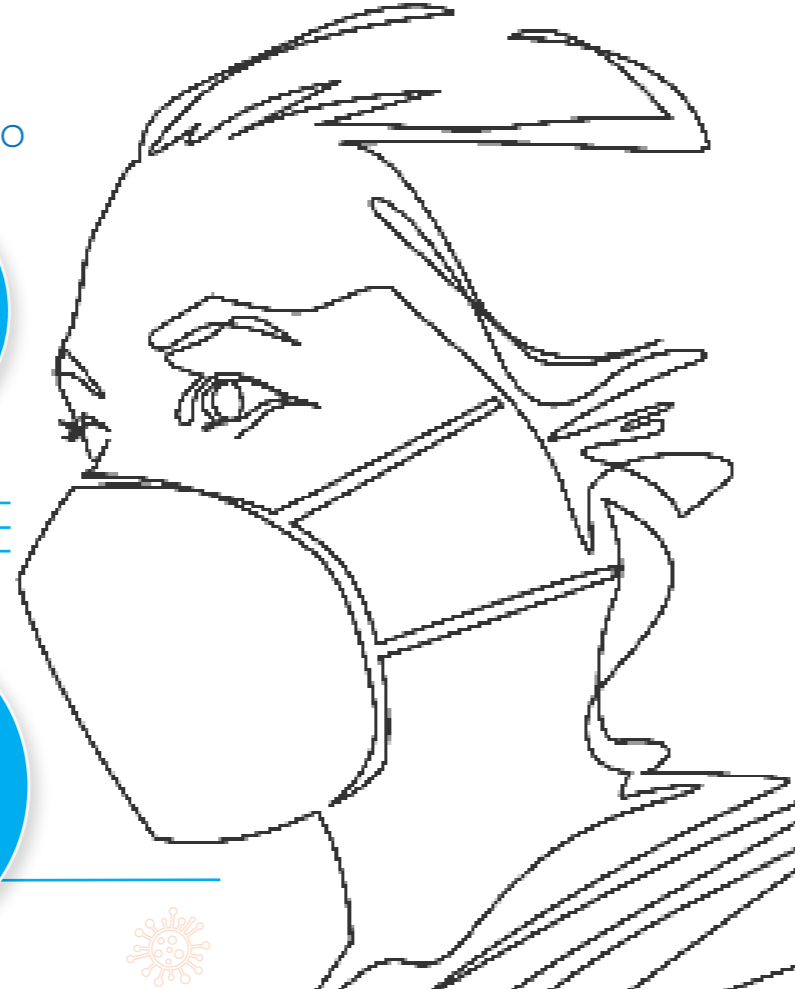


В 2020 году заболеваемость внебольничными пневмониями (ВП) возросла по сравнению с предыдущим годом более чем в 3,5 раза*.

* Данная ситуация объясняется тем, что в 2020 году случаи внебольничных пневмоний, обусловленные новой коронавирусной инфекцией, учитывались в форме федерального статистического наблюдения №2 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» совместно с внебольничными пневмониями вирусной этиологии. С 2021 года случаи пневмонии, вызванные новым коронавирусом, регистрируются отдельно.



АКТУАЛИЗАЦИЯ / АКТУАЛЬНО



ФАКТ 2

Более **350 тыс.** летальных исходов связано с заболеваемостью COVID-19 в РФ³

ФАКТ 1

Более **17,5 млн** случаев заболеваний зарегистрировано в РФ³

ФАКТ 3

Общая кумулятивная заболеваемость COVID-19 составляет **12 004,5** на 100 тыс. населения⁴

ФАКТ 4

Общая кумулятивная летальность COVID-19 составляет **2491,3** на 100 тыс. населения⁴



ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2В – ОСНОВНОЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО ПРЕПАРАТА ВИФЕРОН® – РЕКОМЕНДОВАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ COVID-19*

ФАКТ 5

21% всех заболевших, по которым есть информация, – работники органов здравоохранения⁴

ФАКТ 6

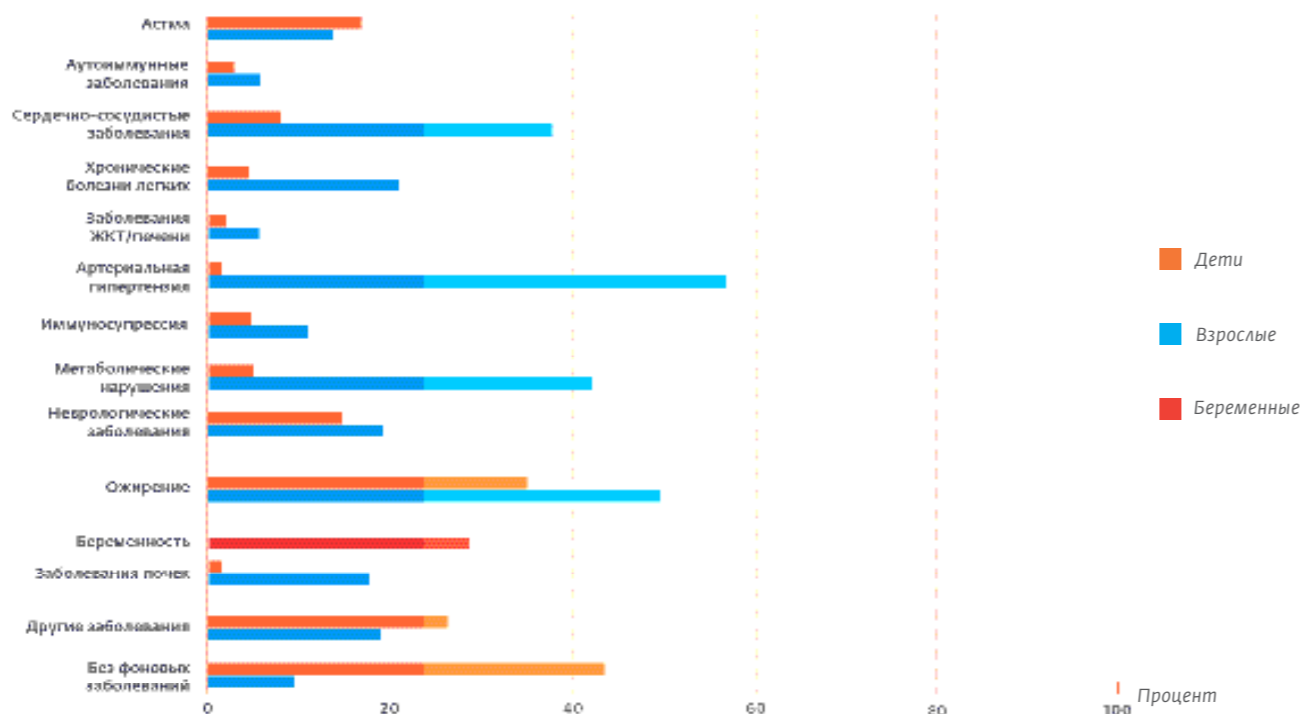
76% пациентов отделений интенсивной терапии относятся к возрастной группе 50–79 лет, из них **70%** – мужчины⁴

ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ СИМПТОМОВ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ⁶

СИМПТОМ	COVID-19 («дельта»)	COVID-19 («омикрон»)	ГРИПП	ОРВИ
КАШЕЛЬ	часто (сухой)	менее часто	часто (сухой)	часто (легкий)
НАСМОРК	часто	часто	иногда	часто
ЧИХАНИЕ	редко	часто	редко	часто
БОЛЬ В ГОРЛЕ	часто	часто	иногда	часто
ОДЫШКА	часто	нет	нет	нет
ТЕМПЕРАТУРА	часто	менее часто	часто	недолго
НОЧНАЯ ПОТЛИВОСТЬ	нет	иногда	нет	нет
ОЗНОБ	часто	менее часто	часто	нет
ГОЛОВНАЯ БОЛЬ	часто	часто	часто	редко
ПОТЕРЯ ОБОНЯНИЯ	очень часто	менее часто	нет	нет
УСТАЛОСТЬ	часто	часто	часто	иногда
ИНКУБ. ПЕРИОД	4–5 дней	2–3 дня	1–4 дня (в среднем 2)	2–3 дня

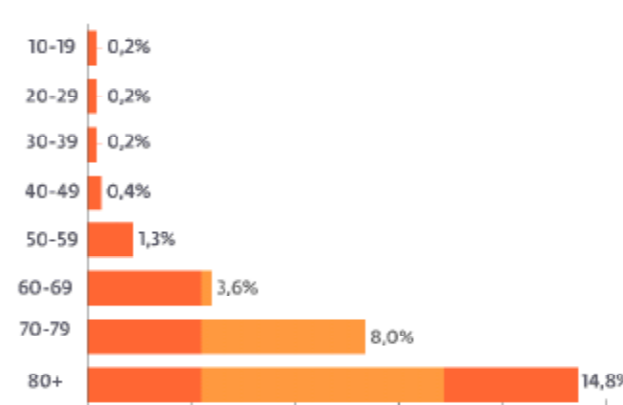
Различные ОРВИ показывают разную клиническую картину заболевания, что позволяет, хоть и с серьезными оговорками, предположить диагноз.

ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ФОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ С COVID-19⁵



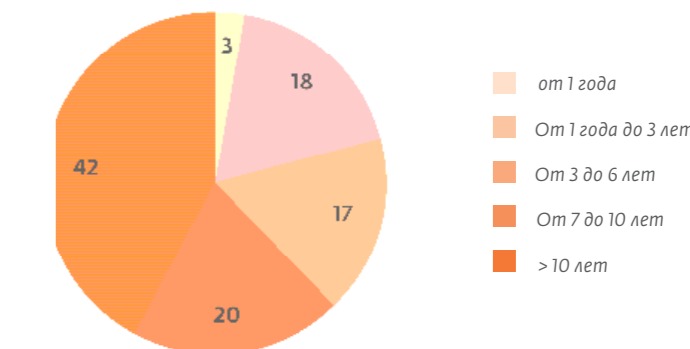
Наличие сопутствующих заболеваний увеличивает риски госпитализации.

РИСК СМЕРТЕЛЬНОГО ИСХОДА ПРИ COVID-19 В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА⁷



Уровень смертности постепенно увеличивается с возрастом.

ВОЗРАСТНАЯ СТРУКТУРА ДЕТЕЙ, ЗАБОЛЕВШИХ COVID-19



Самую многочисленную группу детей, перенесших COVID-19, составили дети старше 10 лет (42%), в 20% случаев заболевшими были школьники от 7 до 10 лет. Таким образом, 2/3 пациентов были школьного возраста.

* Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15 (22.02.2022).

¹ Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году».

² Осидак Л.В., Дондурей Е.А., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И. // Структура заболеваемости и современные подходы к терапии ОРВИ у детей. // Медицинское обозрение. – 2019. – №3.

³ www.worldometers.info (на 18.03.2022).

⁴ Всемирная организация здравоохранения (на 18.03.2022).

⁵ COVID Data Tracker. COVID-NET Laboratory-confirmed COVID-19 hospitalizations: <https://covid.cdc.gov/covid-data-tracker/#covidnet-hospitalization-network>

⁶ The Asthma and Allergy Foundation of America (AAFA) <https://www.aafa.org/about-aafa.aspx>

⁷ Chinese Center of Disease Control and Prevention (на 11.02.2020).

⁸ Д.С. Русина, Е.Л. Никонов, Л.С. Намазова-Баранова, Г.П. Глазкова, Е.А. Вишнева, Е.В. Кайтукова, Т.Е. Привалова // Первые результаты наблюдения за детьми, переболевшими COVID-19 в Москве. // Педиатрическая фармакология. – 2020. – Т. 17 – №2.



Влияние терапии комбинированным препаратом интерферона альфа-2b с витаминами E и C на течение ОРВИ и гриппа в детском возрасте: результаты метаанализа

Т. А. РУЖЕНЦОВА, доктор медицинских наук, руководитель отдела клинических исследований, профессор образовательного центра Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора

Н. А. МЕШКОВА, студентка Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Д. А. ХАВКИНА, статистик отдела клинических исследований Центрального научно-исследовательского института эпидемиологии Роспотребнадзора

На сегодняшний день острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) остаются наиболее часто регистрируемыми заболеваниями среди всех групп населения. Особенно высока их частота в детском возрасте. В период эпидемического подъема значительную часть в этиологической структуре составляют вирусы гриппа. Однако лабораторная диагностика не всегда доступна, лечение необходимо назначать эмпирически, учитывая вероятность гриппа, других сезонных вирусов, а также сочетанной инфекции. Существенна проблема изменчивости структуры вирусов, в первую очередь вируса гриппа, что ведет за собой проявления резистентности к препаратам прямого противовирусного действия и повышение степени патогенности возбудителей. Против новых штаммов сформированный популяционный иммунитет зачастую оказывается несостоятельным [1, 2]. В таких ситуациях

закономерны резкий рост заболеваемости, увеличение числа тяжелых форм, осложнений и летальных исходов.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в межпандемические периоды в мире в среднем около 1 млрд человек ежегодно заболевают гриппом, у 3–5 млн из них развиваются тяжелые формы инфекции, а от 300 000 до 600 000 инфицированных умирают. Максимальная летальность от респираторных инфекций отмечается среди детей раннего возраста и пожилых, что выводит грипп и ОРВИ на лидирующие позиции по медико-социальной значимости среди всех заболеваний. По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, на территории РФ ежегодно регистрируется от 27,7 до 33,8 млн случаев острых инфекций верхних дыхательных путей и гриппа [1, 3].

Несмотря на длительную историю разработки средств для лечения и профилактики повторных эпизодов ОРВИ и их осложнений, в настоящее время общепризнана эффективность лишь небольшого числа лекарственных средств. В то же время все чаще среди детей отмечаются случаи повторных ОРВИ с развитием осложнений за счет как низкой эффективности проводимой терапии, так и сниженной активности иммунного ответа, что не позволяет достичь элиминации возбудителя.

По мнению большинства экспертов, центральным звеном противовирусной иммунной защиты от вирусов является система интерферонов (ИФН) – цитокинов, впервые открытых в качестве медиаторов феномена интерференции, то есть предотвращения повторного вирусного заражения [1, 2, 4]. ИФН оказывают противовирусное действие, направленное на все известные вирусы, реализуют врожденную неспецифическую локальную и системную реакции организма в ответ на внедрение и репликацию вируса [1, 2]. Известны три типа ИФН: I (ИФН- α , ИФН- β , ИФН- ω , ИФН- ϵ , ИФН- κ), II (ИФН- γ) и III (ИФН- λ – интерлейкин (ИЛ) 29, ИЛ-28A, ИЛ-28B). ИФН I и III типов – важнейшие составляющие врожденной противовирусной защиты, функция II типа – иммунорегуляторная. Основным эффектом ИФН I типа – подавление синтеза вирусных белков, II – блокирование депротенинизации вирусов, активация иммунокомпетентных клеток. Функции ИФН III типа в целом сходны с первым, однако для них характерны тканеспецифичность, снижение выработки антител. **ИФН повышают активность ферментов: олигоаденилатсинтетазы, протеинкиназы, эндонуклеазы, которые блокируют трансляцию вирусных мРНК, что приостанавливает синтез вирусных белков и репродукцию вирусов** [1]. Данный механизм универсален и реализуется при многих вирусных инфекциях, чем объясняется широкий спектр клинического применения ИФН [5–8]. Синтез ИФН I типа (включая ИФН- α и ИФН- β) в организме осуществляется в основном лимфоидными (плазмоцитоидными и миелоидными) дендритными (антиген-презентирующими) клетками в ответ на патогены, метаболиты инфекционно-воспалительного процесса. Вырабатывается фибробластами, эпителиальными клетками и макрофагами в ответ на вирусную или другую чужеродную нуклеиновую кислоту [9]. ИФН- γ (II типа) продуцируются под действием чужеродных антигенов Т-лимфоцитами и натуральными киллерами [7–9]. ИФН- λ синтезируются преимущественно эпителиоцитами [9].

По данным ВОЗ,
в среднем около
1 млрд человек
ежегодно заболевают
гриппом, у 3–5 млн
из них развиваются
тяжелые формы
инфекции, а от
300 000 до 600 000
умирают

ИФН I (в том числе ИФН- α) и III типов (ИФН- λ) обеспечивают врожденный противовирусный ответ, индуцируя экспрессию более чем 300 так называемых ИФН-стимулированных генов. Значительная часть из них обладает прямой или опосредованной противовирусной активностью, реализуемой через нарушение проникновения вируса в клетку и трансляции вирусных белков.

Эти механизмы обуславливают эффективность применения ИФН для лечения острых респираторных инфекций (ОРИ), профилактики осложнений и внутрибольничного инфицирования. История применения различных назальных форм начинается с 70-х годов прошлого столетия. Первый большой опыт применения был получен в Китае для профилактики гриппа А среди военнослужащих [10], затем – в Австралии [11] и некоторых других странах. В России и странах СНГ изучение эффективности различных форм интерферонов для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ было наиболее активным и продолжается в настоящее время [6, 7, 12, 13]. Одним из часто применяемых и изученных лекарственных средств, имеющих в качестве действующего вещества ИФН I типа, – интерферон альфа-2b, является ВИФЕРОН®. Дополнительные его компоненты – антиоксиданты альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота – усиливают противовирусное действие препарата, способствуют стимуляции неспецифического иммунного ответа. Эти соединения не изменяют активности ферментов

Study or Subgroup	Experimental			Control				Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight		
Курбанова Х.И. [18]	4,1	5,42	60	4,2	5,06	40	8,9%	-0,10 [-2,18, 1,98]	
Сейпенова А.Н. и соавт. [12]	2,4	5,75	92	6,2	6,38	83	10,7%	-3,80 [-5,61, -1,99]	
Осидак Л.Е. и соавт. [16] группа 3	6,9	2,4	23	7,84	1,91	38	16,9%	-0,94 [-2,09, 0,21]	
Образцова Е.В. и соавт. [20]	6,4	1,77	50	8,96	2,47	50	20,6%	-2,56 [-3,40, -1,72]	
Осидак Л.Е. и соавт. [16] группа 2	5,53	1,21	20	7,84	1,91	38	21,1%	-2,31 [-3,12, -1,50]	
Отчет ОРВИ ГУ НИИ гриппа [30]	6,12	1,13	50	8,96	2,47	50	21,8%	-2,84 [-3,59, -2,09]	
Total (95% CI)			295			299	100,0%	-2,21 [-2,96, -1,45]	

Heterogeneity: $Tau^2 = 0,54$; $Chi^2 = 14,57$, $df = 5$ ($P = 0,01$); $I^2 = 66\%$
 Test for overall effect $Z = 5,72$ ($P < 0,00001$)

Favours [experimental] Favours [control]

Рисунок 1. Влияние комбинированного препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами E и C на продолжительность катаральных явлений у детей, больных ОРВИ и гриппом

метаболизма и не оказывают влияния на эффективность и безопасность других лекарственных препаратов. Сочетание компонентов позволяет снизить терапевтически эффективную концентрацию ИФН альфа-2b и избежать нежелательных явлений интерферонотерапии.

В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата специфическая противовирусная активность ИФН возрастает в несколько раз и усиливается его иммуномодулирующее действие, что приводит к повышению эффективности собственного иммунного ответа организма на патогены, что препятствует развитию осложнений и повторных ОРВИ [14].

Проведено значительное количество исследований, в которых была дана оценка действия препарата ВИФЕРОН® на течение ОРВИ и гриппа.

ЦЕЛЬ. Суммировать и оценить результаты проведенных исследований по влиянию препарата ВИФЕРОН® на течение гриппа и ОРВИ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен метаанализ доступных публикаций и отчетов, в которых дана оценка влияния терапии препаратом ВИФЕРОН® на особенности течения, длительность вирусывыделения, частоту развития осложнений и показатели иммунного ответа при гриппе и ОРВИ у детей. Результаты проведенных исследований суммированы и представлены в соответствии с утвержденными Центром экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения Российской Федерации 29 декабря 2017 года методическими рекомендациями по проведению метаанализа [15]. Проведен поиск в электронных библиотеках для выявления материалов, отвечающих критериям включения в систематический обзор. В первую очередь для анализа были отобраны публикации о результатах рандомизированных



Motortion Films/Shutterstock/FOTODOM

Study or Subgroup	Favours [experimental]			Control				Mean Difference IV, Random, 95% CI	Mean Difference IV, Random, 95% CI
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight		
Курбанова Х.И. [18]	3,25	7,59	60	3,89	6,32	40	6,5%	-0,64 [-3,38, 2,10]	
Образцова Е.В. и соавт. [20]	5,52	2,55	50	7,98	3,18	50	17,8%	-2,46 [-3,59, -1,33]	
Чеботарева Т.А. [27]	3,21	3,38	93	4,35	3,02	45	18,0%	-1,14 [-2,26, -0,02]	
Чеботарева Т.А. и соавт. [17]	3,5	1,41	50	4,4	3,54	50	18,7%	-0,90 [-1,96, 0,16]	
Отчет ОРВИ ГУ НИИ гриппа [30]	5,11	1,63	50	7,98	3,18	50	19,4%	-2,87 [-3,86, -1,88]	
Отчет КИВМ-IV [29] обе группы	3,53	1,97	80	4,35	2,01	20	19,5%	-0,82 [-1,80, 0,16]	
Total (95% CI)			383			255	100,0%	-1,57 [-2,37, -0,77]	

Heterogeneity: $Tau^2 = 0,61$; $Chi^2 = 13,78$, $df = 5$ ($P = 0,02$); $I^2 = 64\%$
 Test for overall effect $Z = 3,84$ ($P = 0,0001$)

Favours [experimental] Favours [control]

Рисунок 2. Влияние комбинированного препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами E и C на продолжительность ринореи у детей, больных ОРВИ и гриппом

исследований, контролируемых (РКИ), двойных слепых и «квази-РКИ» (с распределением участников в соответствии с датой, номером истории болезни и т.д.), в которых ВИФЕРОН® сравнивали с плацебо, отсутствием этиотропной терапии или другими противовирусными препаратами. В соответствии с имеющимися на сегодняшний день рекомендациями [15] для повышения степени объективности данных проводимой работы в анализ были включены также нерандомизированные и представленные в официальных отчетах результаты исследований. Обязательным условием было участие детей в возрасте от 1 месяца до 18 лет с ОРВИ или гриппом среднетяжелой и тяжелой форм. Конечными анализируемыми точками были продолжительность катаральных явлений, лихорадки, ринореи, интоксикации, общий период болезни, сроки элиминации вирусов из носоглоточных или фарингеальных мазков, назальных смывов, наличие или отсутствие осложнений. В качестве дополнительных конечных точек оценивались сроки снижения выраженности симптомов интоксикации, продолжительность кашля и осиплости голоса, результаты исследования показателей клинического анализа крови, интерфероновый статус и уровня провоспалительных цитокинов в начале лечения и в конце терапии. Пациенты, включенные

в исследования, получали основную терапию в соответствии со стандартами лечения, по мере наличия показаний: жаропонижающие препараты при температуре тела выше 38,5 °С, элиминирующие растворы для местного применения, муколитики, бронхолитики, антибактериальные средства в возрастных дозировках.

Проведен систематический поиск исследований с 1980 года по ноябрь 2019 года по электронным базам: PubMed, eLibrary, cyberleninka.ru, свободный поиск по ключевым словам: ОРВИ, грипп, интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный, дети, ребенок, ВИФЕРОН®. Оценивали характер распределения участников исследования в группы (случайная выборка – рандомизированные исследования, контролируемая выборка – в зависимости от тяжести болезни), маскирование («ослепление») исследователей, участников, экспертов (да/нет/не указано). Учитывали оценку результативности терапии в сравниваемых группах в зависимости от назначенного лечения (да/нет) и анализ данных наблюдения в динамике.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение RevMan, версию 5.4 в режиме составления коокрановских обзоров. Согласно рекомендациям, перед внесением результатов исследований в программу определяли среднее квадратичное отклонение (σ) по формуле $\sigma = m \cdot \sqrt{n}$, где m – ошибка средней арифметической, n – число пациентов в группе.

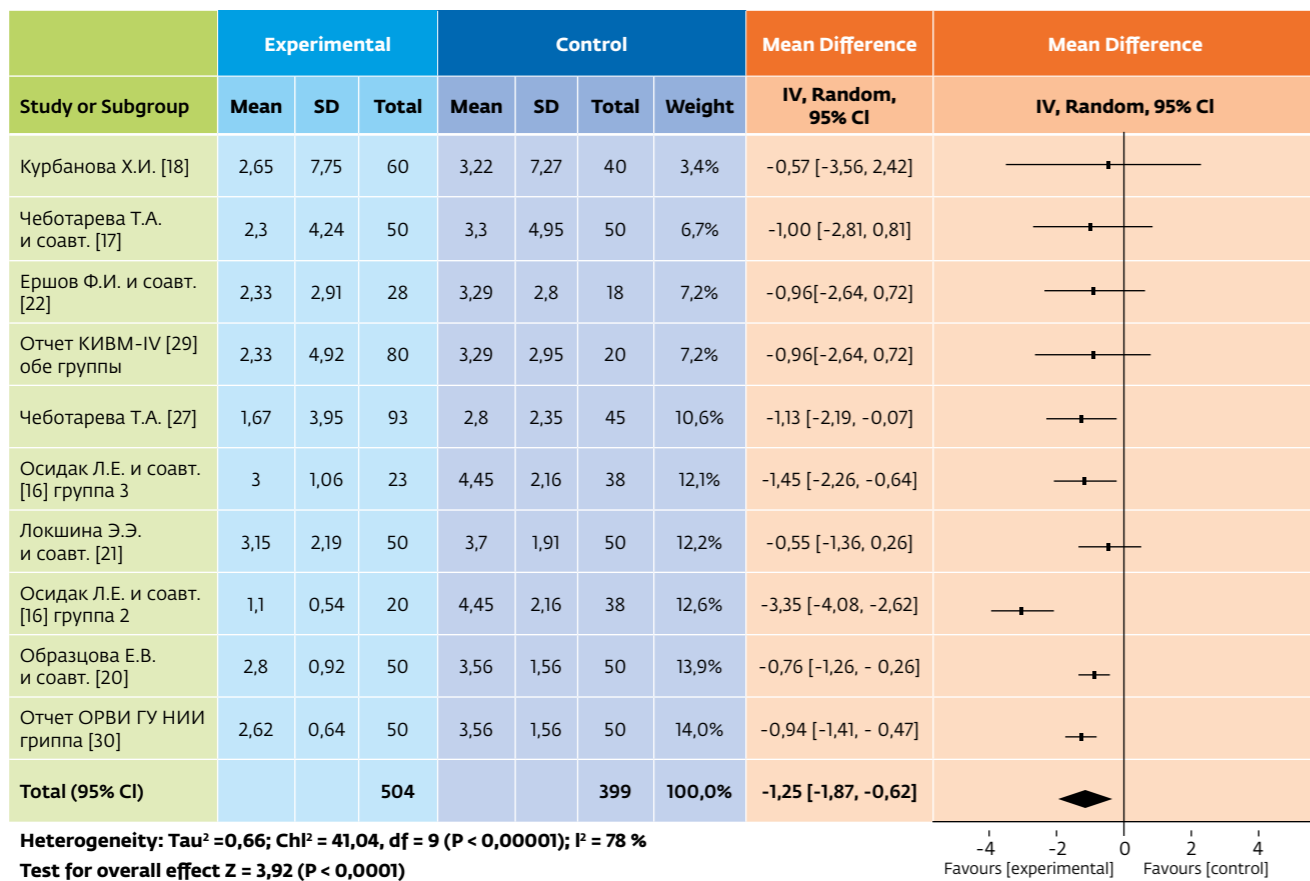


Рисунок 3. Влияние комбинированного препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами E и C на продолжительность синдрома интоксикации у детей, больных ОРВИ и гриппом

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе поиска было обнаружено 17 публикаций о результатах проведенных исследований, отвечающих критериям включения в данный метаанализ [12, 13, 16–30]. Другие многочисленные

работы были исключены из-за того, что содержали обзоры литературы, клинические наблюдения или дублировали уже опубликованные результаты.

В 17 исследованиях, соответствующих требованиям включения в метаанализ, участвовали 2246 детей (1398 пациентов в основной группе и 787 – в группе сравнения, табл. 1). Из них 10 исследований были рандомизированными [13, 16–18, 20, 21, 23, 24, 29, 30], а в 7 [12, 19, 22, 25–28] качественной рандомизации проведено не было, однако полная сопоставимость сравниваемых групп на момент начала наблюдения, предоставленные характеристики участников, статистическая обработка данных позволили включить эти работы в анализ. Наиболее высокого качества были 5 двойных слепых РКИ [13, 18, 21, 29, 30].

В анализируемых исследованиях проводилось сравнение результатов применения препарата ВИФЕРОН® в разных формах (мазь, или гель, или суппозитории) с плацебо [13, 17, 18, 21, 22, 27–29], базисной терапией [12, 16, 19, 20, 23, 24, 26, 30] или препаратами сравнения – другими противовирусными препаратами: генфероном [19], анафероном и умифеновиром [22], умифеновиром и осельтамивиром [25].

При применении препарата ВИФЕРОН® элиминация вирусов достигается достоверно быстрее

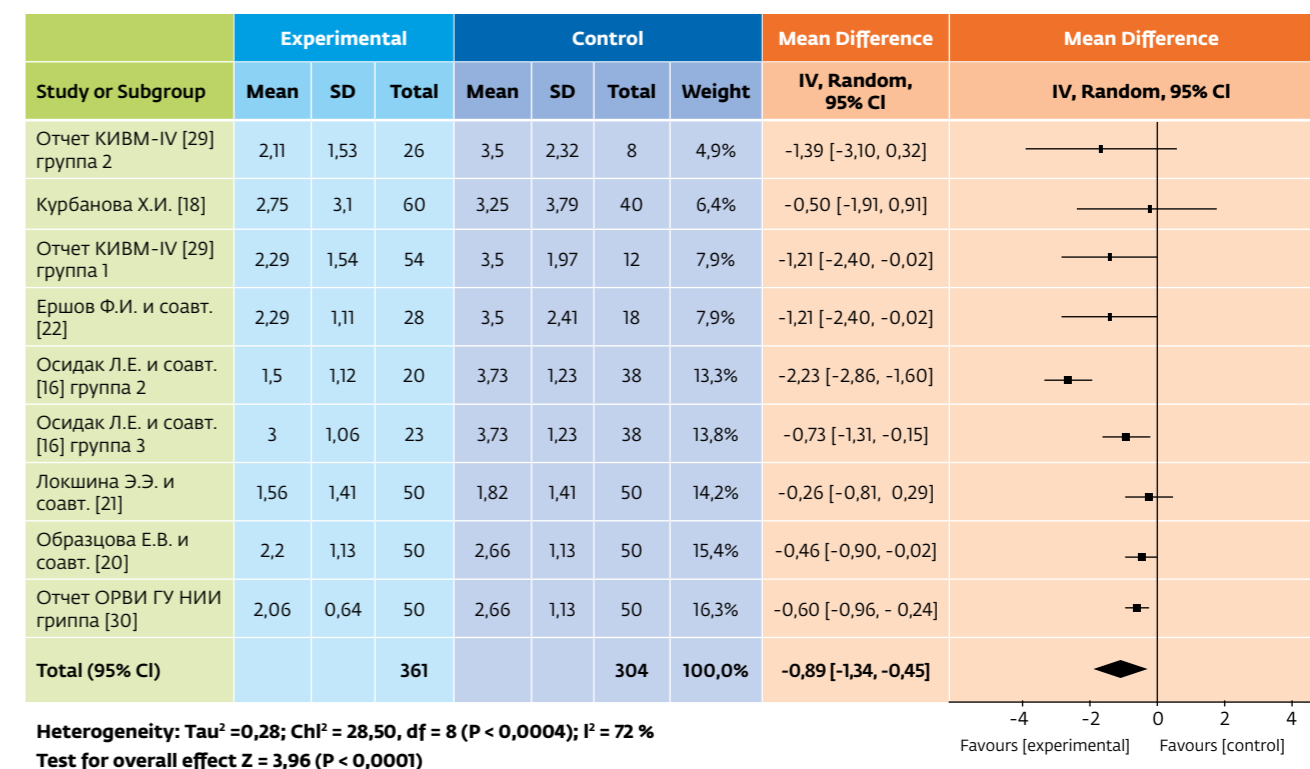


Рисунок 4. Влияние комбинированного препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами E и C на продолжительность лихорадки у детей, больных ОРВИ и гриппом

Возраст участников был сопоставим во всех работах. Суточная доза препарата ВИФЕРОН® была схожей в большинстве исследований, в соответствии с инструкцией к препарату. По длительности применения были некоторые различия: от 5 до 10 дней и до 2,5 месяца в 1 исследовании [12].

Как видно из табл. 1, ВИФЕРОН® применяли в различных формах. Чаще всего (в 9 исследованиях) использовали препарат только в форме суппозиторий [19, 22–28, 30]. В 5 исследованиях [17, 18, 21, 29] детям назначали ВИФЕРОН® интраназально, в одном – интраназально и на миндалины [20]. В 3 исследованиях использовали 2 формы препарата: в виде мази или геля в течение 5 суток и в суппозиториях 1–2 раза в сутки [12, 13, 16].

В двух работах были сформированы дополнительные группы, в которых назначали различные другие противовирусные препараты (генферон, умифеновир, анаферон), в одной – группа сравнения получала осельтамивир или умифеновир. Во всех исследованиях наблюдение и лечение

проводили у госпитализированных пациентов, за исключением 1 случая с амбулаторным наблюдением до 2,5 месяца.

Методологическое качество исследований варьировало, скрытие распределения было неопределенным. Анализ полученных результатов в зависимости от назначенного лечения был выполнен во всех исследованиях. Полнота наблюдений и анализа во всех исследованиях была адекватной и подробной.

Среди имеющихся результатов исследований в первую очередь были выделены основные, присутствующие в большинстве исследований: продолжительность катарального синдрома, ринореи, интоксикации, лихорадки, что представлено на рис. 1–4. Их оценка была проведена по результатам 10 из включенных в анализ работ [12, 16, 17, 18, 20–22, 27, 29, 30]. Для каждого из показателей были суммированы данные от 5 до 9 исследований. В других публикациях данные по основным для ОРВИ и гриппа показателям либо отсутствовали, либо были представлены некорректно.

С целью повышения объективности результатов была проведена оценка формулировок выявляемых нарушений. В исследовании Курбановой Х.И. [18] были предоставлены по отдельности расчеты для каждого из симптомов синдрома интоксикации: вялость, бледность,



	Автор, название работы	Тип исследования	Форма препарата ВИФЕРОН® в основной группе	Препарат сравнения	Число детей вообще: в основной группе / в группе сравнения	Период лечения, суток
1	Осидак Л.Е. и соавт. ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ вирусной и вирусно-бактериальной этиологии у детей [16]	Р, К, О	1: С; 2: С+Г	Базисная терапия	181; 93 (73 + 20) / 88	7–10
2	Чеботарева Т.А. и соавт. Клинико-иммунологическая эффективность местной интерферонотерапии при ОРВИ у детей [17]	Р, К, О	М	Плацебо	100; 50/50	5
3	Курбанова Х.И. Клинико-иммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей [18]	Р, Дс, К	М	Плацебо	100; 60/40	5
4	Мазуник Н.Н. Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей [19]	К, О	С	1: С Генферон 250000 МЕ, 2: базисная терапия	55; 20/20+15	7–10
5	Образцова Е.В. и соавт. Применение ВИФЕРОН®- геля при острых респираторных вирусных инфекциях у детей [20]	Р, К, О	Г	Базисная терапия	100; 50/50	7–10
6	Локшина Э.Э. и соавт. Применение интерферонов в комплексной терапии ОРВИ у детей [21]	Р, Дс, Мц	Г	Плацебо	100; 50/50	5
7	Ершов Ф.И. и соавт. Противовирусная терапия ОРВИ у детей [22]	О, Оц	С	Анаферон Умифеновир Базисная терапия	88; 28/20/22/18	5
8	Сейпенова А.Н. и соавт.* Реабилитация детей с рекуррентными респираторными инфекциями [12]	О, Оц	М + С	Базисная терапия	175; 1: 44/36; 2: 48/47	1: 5–7, 2: 60–77
9	Околышева Н.В. и соавт. Эффективность ВИФЕРОН® отерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией [23]	Р, К, О, Мц	С	Базисная терапия	40; 20/20	7–10
10	Малиновская В.В. и соавт. Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей [13]	Р, Дс, К (2 протокола)	1. С 2. М	Плацебо	110; 69/41	5
11	Тимченко В.Н. и соавт. Этиотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций со стенозирующими ларинготрахеитами [24]	Р, К, О, Оц	С	Базисная терапия	525; 263/262	5
12	Грекова А.И. и соавт. Сравнительная эффективность противовирусных препаратов при ОРВИ и гриппе с позиций клинической медицины [25]	К, О, Оц	С	Базисная терапия Умифеновир Осельтамивир	273; 106 / 136/31	7–10
13	Симованьян Э.Н. и соавт. Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ, у детей раннего возраста [26]	К, О, Оц	С	Базисная терапия	52; 27/25	5
14	Чеботарева Т.А. Интерфероновый статус и эффективность ВИФЕРОН® у детей при гриппе и других ОРВИ [27]	К, О, Оц	С	Плацебо	137; 92/45	5
15	Чеботарева Т.А. и соавт. Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей [28]	О	С	Плацебо	228; 4 группы здоровья	5
16	Отчет КИВМ-IV на базе кафедры педиатрии РМАПО, 2011 г. [29]	Р, Дс, К	М	Плацебо	100; 80/20	5
17	Отчет о результатах клинико-лабораторного испытания ВИФЕРОН® -свечи, 4 фаза, на базе отделения ОРВИ ГУ НИИ гриппа РАМН, 2007 г. [30]	Р, Дс, К, Оц	С	Базисная терапия	100; 50/50	7–10

* Выполнено в Казахстане.
Условные обозначения: С – суппозитории, Г – гель 36 000 МЕ/г интраназально, М – мазь 40000 МЕ/г интраназально; Р – рандомизированное, Дс – двойное слепое, К – контролируемое, Мц – многоцентровое, О – открытое, Оц – одноцентровое.

Таблица 1. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ

двигательная активность. Поскольку это связанные показатели, но двигательная активность является из них наиболее объективным, было решено включить в метаанализ по продолжительности интоксикации период снижения двигательной активности детей.

В некоторых публикациях были представлены данные, полученные в разных группах, получавших дополнительно исследуемый препарат. Эти группы оценивались отдельно (рис. 1–4), некоторые были исключены из-за дублирования результатов. Так, в работе Осидак Л.Е. и соавт. [16] представлены результаты исследований из двух учреждений: инфекционно-боксового отделения ДГБ святой Ольги и клинического отделения кафедры инфекционных заболеваний СПбГПМУ. Данные из первого были рассмотрены в отчете ОРВИ ГУ НИИ гриппа, поэтому группа 1 исследования Осидак Л.Е. и соавт. не вошла в метаанализ. Данные из второго учреждения, представленные в этой работе, включают в себя результаты анализа эффективности в двух основных группах. Группа 2 – дети, получавшие одновременно гель и суппозитории; группа 3 – дети, получавшие только суппозитории. При этом группа сравнения для них одна и та же, что не снижает объективности и значимости результатов.

В отчете КИВМ-IV представлены данные, разделенные по двум возрастным группам: 1 год – 7 лет и 7–14 лет [29]. На рисунках они представлены в зависимости от указанных результатов.

Некоторые данные были исключены из-за некорректности представления. Так, достоверно значимые результаты по восстановлению двигательной активности у детей 7–14 лет получены путем сравнения с результатами, описанными в других исследованиях, поэтому в метаанализ включены не были [29].

После выделения исследований для проведения метаанализа по каждому из анализируемых показателей были уточнены значения среднеквадратичного отклонения и оценена гетерогенность данных. Как видно по рисункам, гетерогенность была статистически значимой, поэтому для дальнейшего анализа была выбрана модель случайных эффектов. Оценка средних значений и доверительных интервалов показала, что при лечении препаратом ВИФЕРОН® отмечается достоверное сокращение средней продолжительности катаральных явлений, ринореи, интоксикации и лихорадочного синдрома, что наглядно показывают диаграммы Forest. Как вид-

Применение препарата ВИФЕРОН® позволяет сократить продолжительность катарального и интоксикационного синдромов

но, наибольшее влияние терапии было отмечено на продолжительность катаральных явлений: снижение продолжительности при применении препарата ВИФЕРОН® на 2,21 [–2,96 ... –1,45] суток (рис. 1). Наиболее выражен этот эффект был при применении сочетания мази и суппозитория в сравнении с базисной терапией в нерандомизированном исследовании [12]. Наименее выражено влияние при использовании только мази в сравнении с плацебо [18]. Продолжительность ринореи при применении препарата ВИФЕРОН® сокращалась в среднем на 1,57 [–2,37 ... –0,77] суток (рис. 2). Наиболее значимое действие препарата в отношении этого показателя было отмечено при назначении дополнительно суппозитория в сравнении с группой, получавшей только базисную терапию, в двойном слепом рандомизированном исследовании [30]. Наименее значимое влияние отмечено так же, как и по катаральным явлениям, при использовании только мази в сравнении с плацебо [18]. Длительность синдрома интоксикации при применении препарата ВИФЕРОН® сокращалась в среднем на 1,25 [–1,87 ... –0,62] суток (рис. 3). Наиболее выраженный эффект был отмечен при назначении суппозитория в сочетании с гелем по сравнению с базисной терапией в рандомизированном исследовании [16]. Наименее значимое влияние отмечено так же, как и по катаральным явлениям, и по периоду ринореи, при использовании только местной терапии: геля [21] и мази в сравнении с плацебо [30]. Период лихорадочного синдрома на фоне назначения препарата ВИФЕРОН® сокращался меньше, чем по другим показателям, в среднем на 0,89 [–1,34 ... –0,45] суток (рис. 4). Наиболее значимое действие было отмечено при дополнительном назначении суппозитория в сочетании с гелем по сравнению с базисной



	Исследование: автор, источник	Сокращение периода выделения вирусов	Сокращение частоты повторных заболеваний, госпитального инфицирования	Сокращение частоты осложнений	Сокращение периода дисбаланса иммунной системы
основная группа / группа сравнения, при наличии данных					
1	Осидак Л.Е. и соавт. [16]	С 70% в начале курса до 20% в конце курса*	Нет данных	Нет данных	Повышение ИФН-α от 130 до 190 пг/мл*
2	Чеботарева Т.А. и соавт. [17]	91,6/ 28%*	23,7/45%*	7,9/20%*	Увеличение ИФН-α 9,8 ± 1,4 / 4,9 ± 0,6 мкг/мл*
3	Курбанова Х.И. [18]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	ИФН-α 6,44 ± 4,38/0,88 ± 0,55 пкг/мл*; средние показатели ИФН-γ выросли на 5,49 ± 3,31/0,58 ± 0,35 пкг/мл*, sIgA – на 5,16 ± 4,22/0,65 ± 0,25 пкг/мл*. Снижение ИЛ-8 на 48,0 ± 14,43/ 15,44 ± 5,51 пкг/мл*. Снижение ФНО-α на 101,58 ± 24,5/ 8,84 ± 5,5 пкг/мл*
4	Образцова Е.В. и соавт. [20]	Нет данных	Нет данных	Отит, синусит 8/16*, Носовое кровотечение 1/2, Конъюнктивит 10/20*	Снижение провоспалительных цитокинов почти 2 раза по сравнению с контрольной группой
5	Локшина Э.Э. и соавт. [21]	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Есть информация, но нет цифровых данных
6	Ершов Ф.И. и соавт. [22]	Нет данных	Нет данных	3,3/8,8%*	ИФН-сывороточный 6,40/2,90
7	Околышева Н.В. и соавт. [23]	66,7–100% / 33–66%*	Нет данных	Нет данных	Увеличение В-лимфоцитов
8	Тимченко В.Н. и соавт. [24]	Нет данных	Сокращение на 27%	Нет данных	Нет данных
9	Чеботарева Т.А. [27]	Авторы отмечают положительную динамику, но нет цифровых данных	Нет данных	Нет данных	Авторы отмечают положительную динамику, но нет цифровых данных
10	Чеботарева Т.А. и соавт. [28]	Авторы отмечают положительную динамику, но нет цифровых данных	Нет данных	Нет данных	Авторы отмечают положительную динамику, но нет цифровых данных
11	Отчет ОРВИ ГУ НИИ гриппа [30]	Авторы отмечают положительную динамику, но нет цифровых данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных

* Различия достоверны, p<0,05.

Таблица 2. Динамика клинических и лабораторных проявлений ОРВИ при лечении препаратом ВИФЕРОН® и в группах сравнения, по данным исследований, включенных в метаанализ

терапией в рандомизированном исследовании [16]. Наименее значимое влияние отмечено при дополнительном использовании только местной терапии в виде геля [21].

Проведение метаанализа по другим показателям, представленным в табл. 2, было затруднительно. Однако они тоже должны быть рассмотрены как подтверждающие эффективность интерферонотерапии.

Как представлено в табл. 2, в 6 исследованиях проводили анализ длительности вирусывыделения. Отмечено, что при применении препарата ВИФЕРОН® элиминация вирусов достигается достоверно быстрее [16, 17, 23, 27, 28, 30], что обуславливает сокращение периода наличия симптомов и частоты осложнений. Выводы 4 работ подчеркивают снижение частоты осложнений и повторных заболеваний у детей в основных группах [17, 20, 22, 24], что имеет, пожалуй, наибольшее практическое значение.

Объективным подтверждением эффективности препарата является влияние на лабораторные показатели. В 9 исследованиях изучены показатели иммунного ответа, сделаны выводы о достоверном положительном влиянии препарата ВИФЕРОН® на иммунологические показатели [16–18, 20–23, 27, 28]. Однако отсутствие единства в представлении этих результатов не позволяет их суммировать и предоставить полноценные обобщающие данные.

Отмечено, что у детей, получавших ВИФЕРОН®, быстрее происходила нормализация интерфе-

ронового статуса, пролиферации цитотоксических клеток и естественных киллеров, активированных Т-лимфоцитов и фагоцитарного числа, а также выработки секреторного иммуноглобулина IgA [16, 21, 23, 27, 28], провоспалительных цитокинов, числа нейтрофилов и лимфоцитов [20].

Таким образом, в анализируемых исследованиях получено достоверное подтверждение теоретических механизмов действия интерферона альфа-2b на клинические и лабораторные показатели активности инфекционно-воспалительного процесса при ОРВИ и гриппе у детей. Проведенный метаанализ позволил объективно оценить влияние препарата на различные показатели.

Интерферон альфа-2b обладает противовирусными, иммуномодулирующими, антипролиферативными свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов. Иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность, что снижает частоту осложнений.

При применении препарата происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b при ее изначально низкой активности. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами, что способствует ускорению выздоровления.

По данным проанализированных исследований, каких-либо нежелательных явлений, связанных с применением различных форм препарата ВИФЕРОН®, не было зарегистрировано.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ
Метаанализ исследований по оценке эффективности комбинированного препарата на основе интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С показал, что его добавление в схему лечения ОРВИ и гриппа у детей позволяет достоверно сократить продолжительность катаральных явлений, ринореи, интоксикации, лихорадочного синдрома.



ASDF_MEDIA/Shutterstock/FOTODOM

Для купирования основных симптомов ОРВИ и гриппа эффективнее применение интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С в форме суппозитория, чем в форме геля или мази. Для купирования катаральных явлений наиболее эффективно назначение суппозитория в сочетании с мазью.

По данным проанализированных исследований, каких-либо нежелательных явлений,

связанных с применением различных форм интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С, не зарегистрировано.

Применение различных форм интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С приводит к сокращению периода вирусывыделения, улучшению показателей иммунного ответа, что сопровождается снижением частоты осложнений и повторных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Калюжин О.В.** // Острые респираторные вирусные инфекции: современные вызовы, противовирусный ответ, иммунопрофилактика и иммунотерапия. – М.: МИА. – 2014.
2. **Караулов А.В., Калюжин О.В.** // Иммунотерапия инфекционных болезней: проблемы и перспективы. // Терапевтический архив. – 2013. – №85 (11). – С. 100–108.
3. **Жигарловский Б.А.** // Временная нетрудоспособность при гриппе и ОРВИ в Российской Федерации и Москве. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2019. – №18 (3). – С. 4–12. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-3-4-12
4. **Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В.** // Интерфероны и противовирусный иммунитет. // Эффективная фармакотерапия. – 2018. – №14. – С. 14–20.
5. **Попова Р.В., Руженцова Т.А., Горелов А.В.** // Влияние терапии интерфероном на симптоматику норовирусной инфекции у детей. // Педиатрия. – 2019. – №98 (1). – С. 40–45. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-1-40-45
6. **Ершов Ф.И.** // Применение интерферонов I и II типов при вирусных инфекциях. // Вопросы вирусологии. – 2013. – 51. – С. 145–154.
7. **Ершов Ф.И., Наровлянский А.Н.** // Использование индукторов интерферона при вирусных инфекциях. // Вопросы вирусологии. – 2015. – №2. – С. 5–10.
8. **Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г.** // Роль интерферонов в противовирусной защите организма. // Сибирский научный медицинский журнал. – 2000. – №3. – С. 5–9.
9. **Медицинская микробиология, вирусология и иммунология.** // Учебник под ред. Зверева В.В., Быкова А.С. – М.: МИА, 2016.
10. **Gao L, Yu S, Chen Q, Duan Z, Zhou J, Mao C, et al.** A randomized controlled trial of lowdose recombinant human interferons alpha2b nasal spray to prevent acute viral respiratory infections in military recruits. *Vaccine*. 2010; 28 (28): 4445-4451. DOI: 10.1016/j.vaccine.2010.03.062
11. **Douglas RM, Moore BW, Miles HB, Davies LM, Graham NM, Ryan P, et al.** Prophylactic efficacy of intranasal alpha 2interferon against rhinovirus infections in the family setting. *N Engl J Med*. 1986; 314 (2): P. 65–70. DOI: 10.1056/NEJM198601093140201
12. **Сейпенова А.Н., Ибрагимова Н.З., Исмагулова А.У.** // Реабилитация детей с рекуррентными респираторными инфекциями. // Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2014. – №3 (43). – С. 89–91.
13. **Малиновская В.В., Тимина В.П., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А.** // Иммунопатогенез острых респираторных инфекций, тактика рационального выбора этиотропной и иммуномодулирующей терапии у детей. // Детские инфекции. – 2013. – №4. – С. 14–19. DOI: 10.22627/2072-8107-2013-12-4-14-19
14. **Ших Е.В., Дорофеева М.Н.** // Рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами (альфа-токоферола ацетат и аскорбиновая кислота): эффективность с точки зрения взаимодействия компонентов. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2015. – №5. – С. 149–155.
15. **Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К.** // Методические рекомендации по проведению метаанализа. Москва, 2017.
16. **Осидак Л.В., Образцова Е.В., Головачева Е.Г., Афанасьева О.И., Суховецкая В.Ф., Дриневский В.П. и др.** // ВИФЕРОН® в терапии гриппа и других ОРВИ вирусной и вируснобактериальной этиологии у детей. // Детские инфекции. – 2012. – №1. – С. 44–49.
17. **Чеботарева Т.А., Мазанкова Л.Н., Малиновская В.В., Парфенов В.В., Ульянова И.И.** // Клиникоиммунологическая эффективность местной интерферонотерапии при ОРВИ у детей. // Вопросы современной педиатрии. – 2007. – №4. – С. 29–32.
18. **Курбанова Х.И.** // Клиникоиммунологическое обоснование местной интерферонотерапии при респираторных вирусных инфекциях у детей: Автореферат дисс. к. м. н. – Москва. – 2012.
19. **Мазуник Н.Н.** // Клинические особенности, диагностика и лечение смешанных форм острых респираторных вирусных инфекций у детей: Автореферат дисс. к. м. н. – Москва. – 2007.
20. **Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г., Зарубаев В.В., Афанасьева О.И., Милькинт К.К.** // Применение ВИФЕРОН® Гель при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. // Педиатр. – 2011. – №2 (2). – С. 53–60.
21. **Локшина Э.Э., Зайцева О.В., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.А., Коровина Н.А., Курбанова Х.И. и др.** // Применение интерферонов в комплексной терапии ОРВИ у детей. // Ремедиум Поволжья. – 2011. – №6. – С. 23–25.
22. **Ершов Ф.И., Григорян С.С., Орлова Т.Г., Семенов Т.А., Мазанкова Л.Н., Чеботарева Т.И. и др.** // Противовирусная терапия ОРВИ у детей. // Детские инфекции. – 2006. – №5 (3) – С. 56–61.
23. **Околышева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Чешик С.Г., Парфенов В.В. и др.** // Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – №60 (2). – С. 78–86.
24. **Тимченко В.Н., Суховецкая В.Ф., Каплина Т.А., Починяева Л.М., Баннова С.Л., Субботина М.Д. и др.** // Этиотропная терапия острых респираторных вирусных инфекций со стенозирующими ларинготрахеитами. // Детские инфекции. – 2018. – №17 (2). – С. 29–33. DOI: 10.22627/2072-8107-2018-17-2-29-33
25. **Грекова А.И., Соколовская В.В., Шевченко С.С., Смолянкин Н.Н., Жилина Е.А.** // Сравнительная эффективность противовирусных препаратов при ОРВИ и гриппе с позиций клинической медицины. // Смоленский медицинский альманах. – 2018. – №4. – С. 16–18.
26. **Симованьян Э.Н., Денисенко В.Б.** // Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с ОРВИ, у детей раннего возраста. // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2018. – №97 (1). – С. 65–70.
27. **Чеботарева Т.А.** // Интерфероновый статус и эффективность ВИФЕРОНА® у детей при гриппе и других ОРВИ: Дисс. на соиск. степени к. м. н. – Москва. – 2000.
28. **Чеботарева Т.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Выжлова Е.Н.** // Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. // Детские инфекции. – 2013. – №2. – С. 35–38.
29. Отчет о результатах рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования переносимости и эффективности препарата ВИФЕРОН® Мазь (интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2) при лечении ОРВИ у детей III фаза. Протокол КИВМIV. 2011.
30. Отчет о результатах клинико-лабораторного испытания препарата ВИФЕРОН® Свечи в качестве средства для лечения острых респираторных инфекций у детей (IV фаза) на базе отделения ОРВИ ГУ НИИ гриппа РАМН. 2008.



Комплексная терапия острых респираторных вирусных инфекций с бактериальными осложнениями у детей дошкольного возраста

Е.Н. ЕРМАКОВА, к. м. н., доцент кафедры поликлинической педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России

А.Н. ШУВАЛОВ, к. м. н., научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Г.С. БРАГИНА, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

О.В. ПАРШИНА, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Т.С. ГУСЕВА, научный сотрудник лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России

Вирусы – наиболее частые возбудители респираторных инфекций у детей. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают ведущее место в статистике заболеваемости детского населения [1, 2]. Наиболее высокие показатели заболеваемости ОРВИ отмечаются у детей дошкольного возраста, особенно в первые 3 года жизни [1]. **Вирусы могут выступать как в роли возбудителя, так и в роли копатогена при бактериальной инфекции верхних и нижних дыхательных путей.** ОРВИ также могут рассматриваться в качестве фактора риска возникновения внебольничной пневмонии (ВП) у детей раннего возраста [1, 3]. ВП у детей чаще всего вызывают бактериальные возбудители, около 10% случаев приходится на различные вирусные патогены, роль которых в период подъема респираторной заболеваемости может возрастать до 20–30%. Исследования, в которых широко проводилась качественная верификация возбудителя, показывают, что в 23–33% случаев ВП является смешанной вирусно-бактериальной инфекцией [3, 4].

При инфицировании респираторными патогенами у 1/3 детей дошкольного возраста появляются симптомы бронхиальной обструкции [1, 5]. **Этиология острого бронхита с бронхиальной обструкцией более чем в 95% случаев вирусная, и клиника заболевания обусловлена проявлениями ОРВИ; заболевание сочетается с инфекциями верхних дыхательных путей (синуситом, тонзиллофарингитом, ларингитом)** [5]. Причины возникновения, этиология и патогенез, лечение и прогноз бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста на фоне острых респираторных инфекций привлекают внимание многих исследователей и практических врачей. В последнее десятилетие отмечается выраженная тенденция к росту частоты возникновения бронхиальной обструкции, особенно у детей от 1 года до 3 лет. Повторные эпизоды бронхиальной обструкции на фоне ОРВИ наблюдаются у большинства детей 5 лет и младше, причем тяжесть состояния нередко требует неотложных мероприятий [1, 5].

Повышенную заболеваемость ОРВИ связывают с особенностями развития иммунной системы у детей. В большей степени риску развития ОРВИ и гриппа подвержены дети из II–IV групп здоровья, у которых выявлены стойкие нарушения функционирования иммунной (в том числе интерфероновой) системы [7, 8]. Согласно всероссийским статистическим данным 2016 года, к указанным группам относятся 69,5% всех детей от 0 до 14 лет [2]. ОРВИ у детей из II–IV групп здоровья часто протекают с осложнениями и присоединением вторичных инфекций [1, 3]. Установлено, что имеющиеся нарушения в функционировании иммунной системы у детей с функциональными и морфофункциональными отклонениями в состоянии здоровья усугубляются на фоне ОРВИ: концентрация как интерферона альфа, так и интерферона гамма в сыворотке крови значительно снижается по сравнению с детьми из I группы здоровья, больными ОРВИ [7, 8].

Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе интерферона (ИФН), которая играет важную роль как в осуществлении противовирусного иммунитета, так и в регуляции иммунного ответа при бактериальных и грибковых заболеваниях [7–12].

Биологическое действие ИФН характеризуется:

- универсальностью: ИФН обладают высоким уровнем активности против целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов, синтетических двухцепочечных олигонуклеотидов и бактериальных эндотоксинов;
- длительным последствием: после удаления ИФН у обработанных клеток сохраняется способность подавлять размножение вирусов;
- дискретностью: ИФН не чувствительны к антителам против микробных агентов, индуцирующих их выработку [7, 9].

Доказана терапевтическая эффективность и безопасность ректальных суппозиторий ВИФЕРОН® в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей в условиях двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [12]. Установленная в данном исследовании эффективность препарата ВИФЕРОН® обусловлена комплексным механизмом действия его компонентов: интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и витаминов Е

В большей степени рisku развития ОРВИ и гриппа подвержены дети из II–IV групп здоровья

и С. Интерферон альфа-2b после заражения клеток вирусными ДНК или РНК запускает каскад реакций переноса сигнала к генам ДНК клетки-хозяина. В результате в клетке вырабатывается ряд белков, подавляющих синтез вирусных частиц и активирующих специфические внутриклеточные РНК клеток хозяина, что приводит к быстрой деградации матричных РНК вируса и прекращению его репликации.

Комбинация витаминов Е (α-токоферола ацетат) и С (аскорбиновая кислота) обладает мощной антиоксидантной активностью, предотвращая процессы перекисного окисления липидов мембран (ПОЛ), повышенная интенсивность которых сопровождается частыми инфекциями респираторного тракта у детей с отклонениями в состоянии здоровья [11]. Продукты ПОЛ очень токсичны и могут нарушать ход обменных процессов.

Исследования В.В. Малиновской выявили связь между интенсивностью процессов ПОЛ мембран клеток и функционированием системы ИФН [7]. Было установлено, что при нарушении баланса между ПОЛ и антиоксидантной защитой в условиях нормального уровня продукции ИФН при тяжелых формах ОРВИ происходит быстрая инактивация и эндогенного, и экзогенного ИФН, что существенно повышает восприимчивость детского организма к инфекционным возбудителям. Показано, что антиоксидантный комплекс витаминов Е и С повышает эффективность влияния ИФН до 14 раз [7, 12]. **Выявленное ИФН-корректирующее и иммуномодулирующее действие препарата, существенное положительное влияние его на сокращение эпизодов ОРВИ** [10–12] делают перспективным включение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с витаминами Е и С) в комплексную терапию ОРВИ с осложнениями, особенно у детей раннего и дошкольного возраста.

Целью нашего исследования явилось изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами – витаминами Е и С) у детей от 1 месяца до 6 лет в терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями. Проведен сравнительный анализ полученных результатов между основной группой (с применением препарата ВИФЕРОН®) и группой сравнения (без применения препарата ВИФЕРОН®).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Открытое проспективное сравнительное клиническое исследование эффективности и безопасности применения ректальных суппозиториев ВИФЕРОН® в терапии ОРВИ, среднетяжелое и тяжелое течение с бактериальными осложнениями у детей, было проведено в 2019–2020 годах на клинической базе Тверского государственного университета, ДКГБ №1 города Твери.

Исследование осуществлялось в соответствии с Правилами надлежащей клинической практики по проведению клинических исследований лекарственного препарата для медицинского применения в РФ, Европейскими предписаниями по надлежащей клинической практике (от англ. – good clinical practice, GCP) и Хельсинкской декларацией. В исследование включались дети в возрасте от 1 месяца до 6 лет на день подписания информированного согласия родителей (законных представителей) пациента II–IV группы здоровья с ОРВИ, которые были госпитализированы не позднее третьих (80% пациентов) и пятых-шестых (20% больных) суток с момента заболевания. Диагноз ОРВИ устанавливался на основании наличия следующих симптомов: гипертермии, катарального синдрома, признаков общей интоксикации.

Всем пациентам проводилось обследование в объеме: клинический анализ крови (скорость оседания эритроцитов, СОЭ, лейкоцитарная формула), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (С-реактивный белок, СРБ), иммуноферментный анализ (ИФА) крови на антитела (АТ) к микоплазме и хламидии пневмонии (IgA, M, G); пульсоксиметрия, рентгенограмма органов грудной клетки (по показаниям).

Основные критерии для оценки эффективности и безопасности лечения: улучшение клини-



Pixel-Shot/Shutterstock/FOTODOM

Острый бронхит с бронхиальной обструкцией более чем в 95% случаев имеет вирусную этиологию

ческой картины заболевания и лабораторных показателей (общий и биохимический анализ крови, общий анализ мочи), уменьшение длительности госпитализации.

В исследование не включались пациенты с подозрениями на начальные проявления заболевания, имеющего симптоматику, сходную с ОРВИ, атопическим дерматитом, заболеваниями ЦНС, печени, почек, щитовидной железы и системы кроветворения, сахарным диабетом, психическими расстройствами. Также критериями невключения являлись использование иммуномодулирующих препаратов за 2 недели до начала исследования и необходимость их применения в период исследования. 60 пациентов с ОРВИ среднетяжелого и тяжелого течения с осложнениями (пневмония, брон-

хит, синусит, отит, ларинготрахеит, фарингитонзиллит) были распределены по группам в соотношении 1:1 (по 30 человек). Рандомизация пациентов в группы проводилась с помощью метода рандомизационных конвертов. **Лечебная схема терапии пациентов основной группы наблюдения включала ректальные суппозитории ВИФЕРОН® в дозировке по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания.** Пациенты группы сравнения получали только стандартную терапию острой респираторной вирусной инфекции.

В результате сравнительного анализа демографических и антропометрических показателей пациентов на скрининге значимых различий между группами выявлено не было. В исследовании преобладали больные с ОРВИ и бактериальными осложнениями нижних дыхательных путей – ВП (код по Международной классификации болезней – J18.9) и острым бронхитом с обструкцией (J20.9) – 68,3% (41 человек), а также верхних дыхательных путей (ВДП) – инфекцией ВДП (J06.9) и острым ларинготрахеитом со стенозом (J04.29) – 31,5% (19 человек). Пациенты из основной группы с ОРВИ, осложненной ВП, составили 30%, острым бронхитом – 20%, инфекцией ВДП – 36,7% и острым ларинготрахеитом со стенозом 0–I степени – 13,3%. Пациенты из группы сравнения с ОРВИ, осложненной ВП, составили 50%, острым бронхитом – 36,7%, инфекцией ВДП – 13,3%.

Стандартная терапия ВП включала антибактериальную терапию и муколитики, при наличии выраженного синдрома бронхиальной обструкции – короткодействующие бронхолитики, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), а именно суспензия будесонид в возрастной дозировке. Стандартная терапия острого бронхита с синдромом бронхиальной обструкции включала бронхолитики, муколитики и ИГКС, при признаках бактериальной инфекции – антибиотикотерапию; острого ларинготрахеита – ИГКС. При инфекции ВДП и признаках бактериальной инфекции проводилась антибиотикотерапия, при наличии кашля использовались муколитики [1, 3].

В результате сравнительного анализа результатов оценки основных клинических симптомов заболевания (гипертермия, интоксикация, ринорея, гиперемия ротоглотки и миндалин, кашель, дыхательная недостаточность, бронхообструктивный синдром, стенозирующий ларинготрахеит/ларинготрахеобронхит) у пациентов из основной группы и группы сравнения на скрининге значи-

мых различий выявлено не было, что свидетельствовало об однородности исследуемых групп. В качестве первичных критериев эффективности принимали срок наступления улучшения общего состояния больного, который оценивался на основании положительной динамики основных клинических симптомов заболевания, а также сокращение продолжительности стационарного лечения пациента. В качестве вторичных критериев эффективности оценивалась положительная динамика показателей воспаления (клинический анализ крови в динамике, анализ мочи, биохимические показатели: СРБ, трансаминазы, белки и белковые фракции). С целью уточнения этиологии возбудителя при бактериальной инфекции всем пациентам проводили методом ИФА определение антител классов А, М и G к возбудителям *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*.

Критерии безопасности исследуемой терапии включали оценку частоты, характера и исходов нежелательных явлений (НЯ) и их связь с исследуемой терапией, а также динамику лабораторных показателей.

СТАТИСТИЧЕСКАЯ МЕТОДОЛОГИЯ

В качестве первичной конечной точки эффективности была принята длительность (в днях) основных клинических симптомов заболевания, определяемая в целях расчета выборки для протокола. Сравнение групп по критериям оценки эффективности и безопасности по окончании исследования проводилось с помощью критерия χ^2 (для частотных показателей), для непрерывных показателей – с помощью t-критерия Стьюдента или U-теста Манна – Уитни (в зависимости от принятого заключения о характере распределения признака). Обработка данных проводилась в программной среде пакета IBM SPSS Statistics 20.0.

ИФН обладают высоким уровнем активности против целого ряда ДНК- и РНК-содержащих вирусов

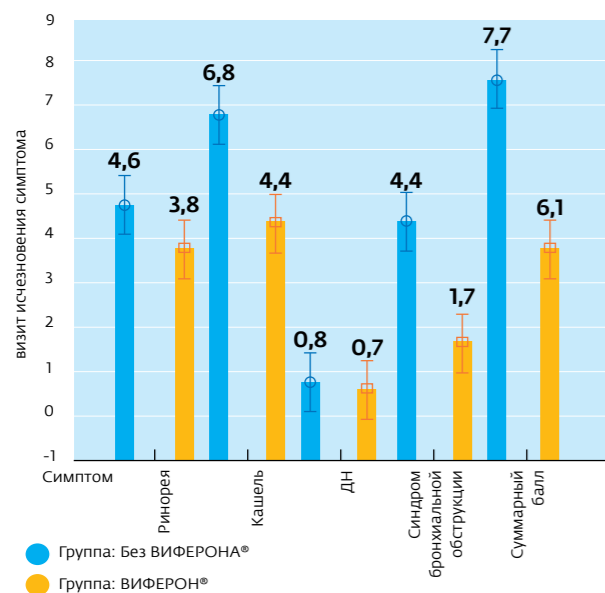


Рисунок. Результаты оценки основных клинических симптомов заболевания с применением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные по сравнению с группой стандартной терапии

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе результатов оценки основных клинических симптомов заболевания на протяжении исследования в пользу эффективности лечебной схемы терапии с применением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с витаминами Е и С) при ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет свидетельствовали значимые различия по показателю синдрома бронхиальной обструкции (БОС) начиная с 1-го дня терапии и на 2, 4, 5, 6, 7-й дни исследования ($p = 0,002$ во всех случаях), по показателю кашля – на 4, 5, 6, 7, 9-й дни ($p = 0,004$ во всех случаях) и на 10-й день исследования ($p = 0,000$) и по суммарному баллу основных клинических симптомов заболевания – на 4, 6, 7, 9-й дни ($p = 0,001$ во всех случаях) и на 10-й день исследования ($p = 0,000$) по сравнению со стандартной лечебной схемой заболевания без применения препарата интерферона альфа-2b в комплексе с антиоксидантами (табл., рис.). При этом практически при всех остальных визитах в группе пациентов, принимавших ВИФЕРОН®, несмотря на отсутствие статистически значимых данных, наблюдалась меньшая выраженность основных клинических симптомов заболевания, что обусловлено фармакологическим действием препарата: интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный обладает противовирусным и антипролиферативным свойствами, подавляет репликацию РНК- и ДНК-содержащих вирусов;

иммуномодулирующие свойства интерферона альфа-2b, такие как усиление фагоцитарной активности макрофагов, увеличение специфической цитотоксичности лимфоцитов к клеткам-мишеням, обуславливают его опосредованную антибактериальную активность [10–11]. Примечательно, что к 4-му дню терапии исследуемым препаратом по основным клиническим симптомам (синдром бронхиальной обструкции, кашель, по суммарному баллу) отмечались значимые различия по сравнению с группой пациентов, которые получали только стандартную терапию респираторного заболевания, и на 1-е сутки сократились сроки госпитализации пациентов, которые получали суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b в комплексе с витаминами Е и С). В связи с тем что средняя длительность заболевания ОРВИ с осложнениями составила 8 койко-дней ($7,80 \pm 2,37$ и $8,77 \pm 2,6$ соответственно), получение значимо лучших результатов в группе пациентов, применявших препарат ВИФЕРОН®, показывает на эффективность данной схемы терапии (табл., рис.).

В результате сравнительного анализа результатов определения доли пациентов с осложнениями гриппа или ОРВИ на протяжении исследования были выявлены значимые межгрупповые различия по показателю «ларингит» на 2-й и 5-й дни исследования ($p = 0,005$) в пользу группы, принимавшей препарат ВИФЕРОН®. По результатам сравнения других осложнений гриппа или ОРВИ значимых различий не наблюдалось. В ходе всего исследования тяжелых осложнений

Терапевтическая эффективность применения препарата ВИФЕРОН® проявлялась в уменьшении продолжительности и тяжести основных симптомов ОРВИ

Симптом	Группа	Среднее значение	Медиана	Минимум	Максимум	Стандартное отклонение	p-value
Ринорея	Основная	3,38	4,00	0,00	8,00	2,18	0,169
	Контроль	4,63	5,00	0,00	8,00	2,33	
Кашель	Основная	4,47	5,00	0,00	9,00	3,20	0,004
	Контроль	6,80	7,00	0,00	11,00	2,86	
Дыхательная недостаточность	Основная	0,67	0,00	0,00	6,00	1,35	0,559
	Контроль	0,77	0,00	0,00	4,00	1,17	
Бронхообструктивный синдром	Основная	1,73	0,00	0,00	7,00	2,26	0,002
	Контроль	4,37	5,00	0,00	9,00	3,26	
Суммарный балл	Основная	6,13	6,00	3,00	9,00	1,53	0,001
	Контроль	7,70	7,50	4,00	11,00	1,58	

гриппа и ОРВИ зафиксировано не было. Оценку безопасности проводили для всех 60 пациентов, включенных в исследование. В ходе исследования не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки клинического анализа крови и клинического анализа мочи. В течение всего периода исследования и в результате сравнительного анализа НЯ по всем показателям не было выявлено значимых межгрупповых различий.

Проведенное исследование продемонстрировало клинически значимую эффективность лечебной схемы терапии с применением интерферона альфа-2b, суппозитории ректальные, при ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет. Терапевтическая эффективность применения ректальных суппозиторий ВИФЕРОН® в дозировке по 150 000 МЕ 2 раза в день в течение 5 дней на фоне стандартной терапии основного заболевания проявлялась в уменьшении продолжительности и тяжести основных симптомов ОРВИ (рис.). Эффективность исследуемого препарата проявлялась в виде значимого уменьшения длительности синдрома бронхиальной обструкции по сравнению с группой пациентов, которые получали стандартную схему терапии ОРВИ с осложнениями без применения интерферона альфа-2b; значимо менее были выражены продолжительность и интенсивность кашля.

Таблица. Результаты оценки основных клинических симптомов заболевания с применением препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные по сравнению с группой стандартной терапии

Эффективность препарата ВИФЕРОН® подтверждалась и меньшей частотой встречаемости в группе пациентов, принимавших этот препарат, такого осложнения гриппа и ОРВИ, как ларингит, а тяжелых осложнений основного заболевания не возникало ни у одного из пациентов. Кроме того, у детей из основной группы наблюдения значимые отличия, полученные по выраженности и длительности синдрома бронхиальной обструкции начиная с 1-х суток терапии и в течение недели наблюдения, привели к уменьшению объема проводимой терапии (потребность в короткодействующих бронхолитиках и ИГКС – суспензия будесонид). Данный результат является весьма существенным, так как в проведенном исследовании ВП, ассоциированная с ОРВИ, в половине процентов случаев (55,6 и 66,6% соответственно) протекала с синдромом бронхиальной обструкции, что совпадает с данными других авторов [5, 6]. Именно в первые дни заболевания ОРВИ с осложнениями у пациентов наблюдается развитие синдрома бронхиальной обструкции [1, 4, 5]. Очень важно уменьшение потребности в гормональной и бронхолитической терапии,



что свидетельствует о лучшей переносимости заболевания на фоне применения лечебной схемы с применением препарата ВИФЕРОН® при терапии ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет.

Установленная в проведенном исследовании эффективность препарата обусловлена комплексным механизмом действия его компонентов: интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного и витаминов Е и С. Анализ современной литературы свидетельствует о большом интересе исследователей к системе ИФН, которая играет важную роль в регуляции иммунного ответа при бактериальных заболеваниях [3–11]. Так, Е.А. Дегтярева с соавт. (2019) в проспективном рандомизированном исследовании клинической эффективности рекомбинантного интерферона альфа-2b в сочетании с витаминами Е и С в комплексном лечении врожденной и постнатальной пневмонии у недоношенных детей выявила, что включение препарата в комплексную терапию способствует более быстрому улучшению клинического состояния, купированию инфекционного токсикоза и дыхательной недостаточности (особенно значимо к 5-му дню терапии), более быстрой ликвидации пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии легких, сокращению сроков госпитализации [11].

В настоящее время установлено, что интерферон альфа-2b после заражения клеток вирусными ДНК или РНК запускает каскад реакций переноса сигнала к генам ДНК клетки-хозяина. В результате в клетке нарабатывается ряд

белков, подавляющих синтез вирусных частиц и активирующих специфические внутриклеточные РНК клеток хозяина, что приводит к быстрой деградации матричных РНК вируса и к прекращению его репликации [8–10]. **При тяжелых формах ОРВИ в условиях нормального уровня продукции ИФН происходит быстрая инактивация и эндогенного, и экзогенного ИФН, что существенно повышает восприимчивость к инфекционным возбудителям.** В присутствии аскорбиновой кислоты и альфа-токоферола ацетата возрастает специфическая противовирусная активность интерферона альфа-2b, усиливается его иммуномодулирующее действие, что позволяет повысить эффективность собственного иммунного ответа организма на патогенные микроорганизмы. При применении препарата повышается уровень секреторных иммуноглобулинов класса А, нормализуется уровень иммуноглобулина Е, происходит восстановление функционирования эндогенной системы интерферона альфа-2b. Аскорбиновая кислота и альфа-токоферола ацетат, являясь высокоактивными антиоксидантами, обладают противовоспалительным, мембраностабилизирующим, а также регенерирующим свойствами [9–12]. Установлено, что при применении препарата ВИФЕРОН® отсутствуют побочные эффекты, возникающие при парентеральном введении препаратов интерферона альфа-2b, не образуются антитела, нейтрализующие противовирусную активность интерферона альфа-2b.

На сегодняшний день существует несколько способов введения ИФН, которые можно разделить на два вида: энтеральный и парентеральный. Метод введения влияет на то, как быстро лекарственный препарат попадет в очаг воспаления, а также на скорость и продолжительность его действия. Энтеральный способ подразумевает принятие лекарств через слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Ректальное введение – введение лекарств через анальное отверстие в прямую кишку. Таким образом, лекарства гораздо быстрее попадают в кровь, чем при пероральном способе. Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b) содержат фосфолипиды (масло какао), которые позволяют не использовать в производстве синтетические токсичные эмульгаторы, а присутствие полиненасыщенных жирных кислот облегчает введение и растворение препарата. Преимущества ректального введения состоят в том, что лекарство не разрушается под воздействием желудочного сока; инъекции можно проводить только в стациона-

ре, парентеральное введение лекарств детям необходимо ограничить.

Применение препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии позволяет снизить терапевтические дозы антибактериальных и гормональных лекарственных средств, а также уменьшить токсические эффекты указанной терапии. Проведенное нами исследование показало, что применение препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексе с высокоактивными антиоксидантами – витаминами Е и С – в форме ректальных суппозиториях хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, используемыми при лечении указанных выше заболеваний и, судя по полученным нами данным, ведет к сокращению применения бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов. Отмечается хорошая переносимость препарата пациентами, в том числе детьми с аллергическими заболеваниями. В течение всего периода исследования и в результате сравнительного анализа НЯ по всем показателям не было выявлено значимых межгрупповых различий.

Таким образом, доказана терапевтическая эффективность и безопасность ректальных суппозиториях ВИФЕРОН® при лечении гриппа и других ОРВИ с бактериальными осложнениями у детей от 1 месяца до 6 лет в условиях открытого проспективного сравнительного клинического исследования. Применение препарата сокращает продолжительность и уменьшает выраженность синдрома бронхиальной обструкции уже с первого дня лечения, это также ведет к сокращению применения бронхолитиков и ингаляционных кортикостероидов. С четвертого дня лечения достоверно улучшаются показатели суммарного балла основных клинических симптомов и выраженность кашля, значительно реже развивался ларингит; тяжелых осложнений зафиксировано не было. Все это позволяет рекомендовать включение препарата ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (интерферон альфа-2b с антиоксидантами – витаминами Е и С) в комплексную терапию осложненных форм ОРВИ у детей раннего и дошкольного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Геппе Н.А. и др. // Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. 2-е изд. – М.: МедКом-Про. – 2020. – 254 с.
2. Здравоохранение в России. 2017. Стат. сб. // Под ред. Г.К. Оксенойт. – М.: Росстат. – 2017. – 170 с.
3. Внебольничная пневмония у детей. Клинические рекомендации. – М.: Оригинал-макет. – 2015. – 64 с.
4. Harris M., Clark J., Coote N., et al. // British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011 // Thorax. – 2011. – Vol. 66. – P. 2–23.
5. Геппе Н.А. и др. // Бронхиальная обструкция на фоне острой респираторной инфекции у детей дошкольного возраста: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия и профилактика. – М.: МедКом-Про. – 2019. – 78 с.
6. Самованьян Э.Н., Денисенко В.Б. // Совершенствование терапии острого обструктивного бронхита, ассоциированного с острыми респираторными вирусными инфекциями, у детей раннего возраста. // Педиатрия. – 2018. – №97 (1). – С. 65–70.
7. Малиновская В.В. // Особенности системы интерферона в онтогенезе. Система интерферона в норме и при патологии. – М.: Медицина. – 1996. – С. 117–134.
8. Зайцева О.В. // Инфекция и иммунитет: актуальные вопросы в практике педиатра. // Детские инфекции. – 2015. – №1. – С. 36–43.
9. Кушнарева М.В., Виноградова Т.В., Кешишян Е.С., Парфенов В.В., Кольцов В.Д., Брагина Г.С., Паршина О.В., Гусева Т.С. // Особенности иммунного статуса и системы интерферона у детей раннего возраста. // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – №3. – С. 12–21.
10. Чеботарева Т.А., Заплатников А.Л., Захарова И.Н., Выжлова Е.Н. // Современные возможности интерферонотерапии при гриппе и острых респираторных инфекциях у детей. // Детские инфекции. – 2013. – №2. – С. 35–38.
11. Нестерова И.В., Ковалева С.В., Клещенко Е.И., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н. // Ретроспективный анализ клинической эффективности коротких курсов интерферонов в лечении ОРВИ у иммунокомпрометированных часто и длительно болеющих детей. // Педиатрия. – 2014. – №93 (2).
12. Дегтярева Е.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Никопольская А.В., Брагина Е.М., Щербакова М.Ю., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. // Эффективность использования рекомбинантного интерферона альфа-2b в комплексной терапии пневмоний у недоношенных новорожденных детей. // Педиатрия. – 2019. – №98 (4). – С. 172–178.



Современные возможности интерферонов в лечении детей с COVID-19

А. И. САФИНА, д.м.н., профессор, заслуженный врач Республики Татарстан, заведующая кафедрой педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии (филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования)

О. В. ШАРИПОВА, заместитель главного врача по медицинской части Казанской городской детской больницы № 1

И. Я. ЛУТФУЛЛИН, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии (филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования)

О. С. НАУМОВА, врач Казанской городской детской больницы № 1

М. А. ДАМИНОВА, к.м.н., доцент кафедры педиатрии и неонатологии Казанской государственной медицинской академии (филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования), врач Казанской городской детской больницы № 1

ВВЕДЕНИЕ

2020 год был сложным для врачей всех специальностей, в том числе для педиатрической службы. Мы столкнулись с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), вызываемой вирусом SARS-CoV-2. На протяжении всего года представления об инфекции и подходах к ее лечению, в том числе у детей, менялись. Вышло две версии клинических рекомендаций Минздрава России по лечению новой коронавирусной инфекции у детей [1, 2]. В начале пандемии мы широко использовали антибактериальную терапию в случае пневмонии у детей, в последующем такой подход был пересмотрен. По поводу этиотропной терапии в клинических рекомендациях говорится о том, что «...в настоящее время доказательная база по эффективности каких-либо противовирусных препаратов для этиотропного лечения инфекции COVID-19 у детей отсутствует».

В мировой литературе на сегодняшний день использование интерферонов при новой коронавирусной инфекции рассматривается как потенциально эффективная стратегия профилактики и лечения тяжелых форм

заболевания [3, 4]. Доказано, что интерфероны альфа дозозависимо ингибируют SARS-CoV-2 и их эффект более выражен, чем в отношении SARS-CoV-1 [5]. Предполагается, что тяжелое течение COVID-19 связано с генетической предрасположенностью. Врожденный иммунный ответ – главная линия защиты от вирусных инфекций. Он включает сотни генов с противовирусными свойствами, которые индуцируют экспрессию интерферонов I типа, и поэтому называются генами, стимулированными интерфероном. У людей с мутациями таких генов развивается тяжелое (опасное для жизни) течение COVID-19 [6].

Очень важна связь вирусной нагрузки и продукции интерферонов. При низкой вирусной нагрузке интерфероны могут быть индуцированы уже на ранней стадии, что способствует эффективному устранению инфекции (рис. 1А). **Высокая вирусная нагрузка подавляет интерфероновый ответ из-за механизмов уклонения вируса, вызывая его замедленную индукцию, что способствует вирусной персистенции и развитию тяжелого поражения легких** (рис. 1Б) [4].

Сегодня лечение COVID-19 препаратами интерферона альфа-2b позволяет значительно сокращать время обнаружения вируса в верхних дыхательных путях и продолжительность повышенного уровня в крови маркеров воспаления – СРБ и ИЛ-6 [5].

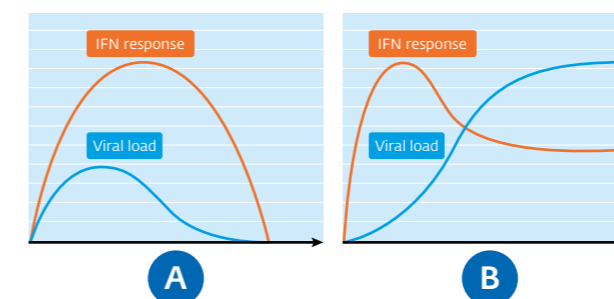
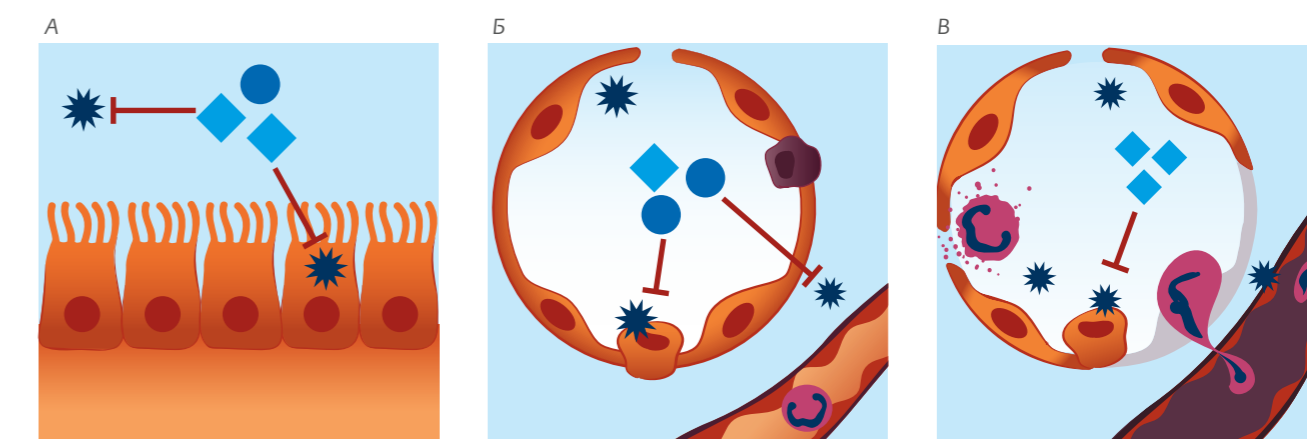


Рисунок 1. Защитная и патогенетическая роль интерферонов I типа в развитии новой коронавирусной инфекции (из [4] с изменениями)

Интерферон альфа включен в протокол лечения детей с новой коронавирусной инфекцией, принятый в Китае, поскольку «...может снизить вирусную нагрузку на ранней стадии инфекции, что может помочь облегчить симптомы и сократить течение болезни» [7].

Цели противовирусной терапии при использовании интерферонов альфа на разных стадиях заболевания различны (рис. 2). Так, профилактическое интраназальное введение может ограничить репликацию вируса в верхних дыхательных путях, уменьшая попадание вируса в легкие и дальнейшее его распространение (рис. 2А). Когда вирус распространяется и достигает легких, системные интерфероны альфа и бета также могут быть полезны, поскольку естественный интерфероновый ответ у детей может отсутствовать на этой стадии, а экзогенные интерфероны помогают контролировать инфекцию и предотвращают



распространение вируса (рис. 2Б). На поздней стадии заболевания интерфероны следует использовать с осторожностью, чтобы не усугубить воспаление и повреждение тканей (рис. 2В) [4].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Показать опыт оказания медицинской помощи детям с новой коронавирусной инфекцией на базе ГАУЗ «Городская детская больница №1» города Казани и представить результаты сравнительного исследования эффективности и безопасности применения препарата ВИФЕРОН® (интерферон альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами) в комплексной терапии COVID-19 у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов интерферона альфа-2b в сочетании с высокоактивными антиоксидантами (ВИФЕРОН®) в составе комплексной терапии COVID-19. В исследование были включены 85 пациентов с подтвержденным диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» в возрасте от 1 года до 17 лет, разделенных на две группы:

1-я группа (45 детей) получала препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные (от 1 года до 7 лет – 1 000 000 МЕ два раза в сутки, от 8 до 17 лет – 3 000 000 МЕ два раза в сутки; курс терапии – 10 дней) и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 36 000 МЕ/г (наносился тампоном на слизистую носа 5 раз в сутки в течение 10 дней) в сочетании со стандартной терапией в соответствии с клиническими рекомендациями МЗ РФ [3].

Рисунок 2. Терапевтические цели использования интерферонов I и III типа во время прогрессирования COVID-19 (из [4] с изменениями)

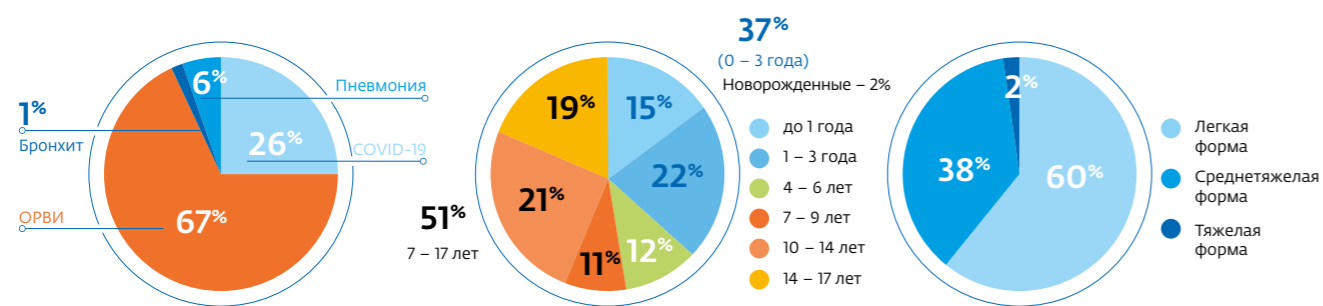


Рисунок 3. Диагноз у детей с COVID-19 на амбулаторном этапе

Рисунок 4. Распределение детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией по возрасту

Рисунок 5. Распределение детей с COVID-19 по степени тяжести заболевания

2-я группа (40 детей) получала стандартную терапию в соответствии с временными клиническими рекомендациями МЗ РФ [3].

Исследование проведено на основании постановления Правительства РФ №441 от 3 апреля 2020 года, утвержденного М. Мишустиним, в рамках сравнительного контролируемого исследования, в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации ICH Harmonized Tripartite Guideline for Good Clinical Practice. Протокол исследования утвержден локальным этическим комитетом ГБУЗ «Городская детская больница № 1» города Казани (ГАУЗ «ГДБ №1»).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ
Структура заболеваемости COVID-19 и клинические характеристики больных.

С апреля 2020 года ГАУЗ «ГДБ №1» на основании приказа Министерства здравоохранения Республики Татарстан от 6 апреля 2020 года №601 оказывает провизорную медицинскую помощь детскому населению Республики Татарстан. За 9 месяцев работы помощь была оказана

3696 пациентам, из которых 3507 – дети. Доля лабораторно подтвержденных случаев COVID-19 среди поступивших составляла 20,7% (736 детей). Эпидемиологический анамнез большинства детей содержал сведения о семейном кластере коронавирусной инфекции, в некоторых случаях о заражении в детских учреждениях интернатного типа. Чаще всего до поступления в стационар дети наблюдались амбулаторно с диагнозом «ОРВИ» (67%), COVID-19 был заподозрен только у 26% пациентов (рис. 3).

В возрастной структуре детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией (n = 736) новорожденных детей было 2% (n = 15), в возрасте от 1 месяца до 1 года – 13% (n = 96), от 1 года до 3 лет – 22% (n = 162), от 4 до 6 лет – 12% (n = 88), старше 7 лет – 51% (n = 375), то есть преобладали дети школьного возраста (рис. 4). В отличие от этого, в структуре

Рисунок 6. Основные клинические симптомы у детей с COVID-19

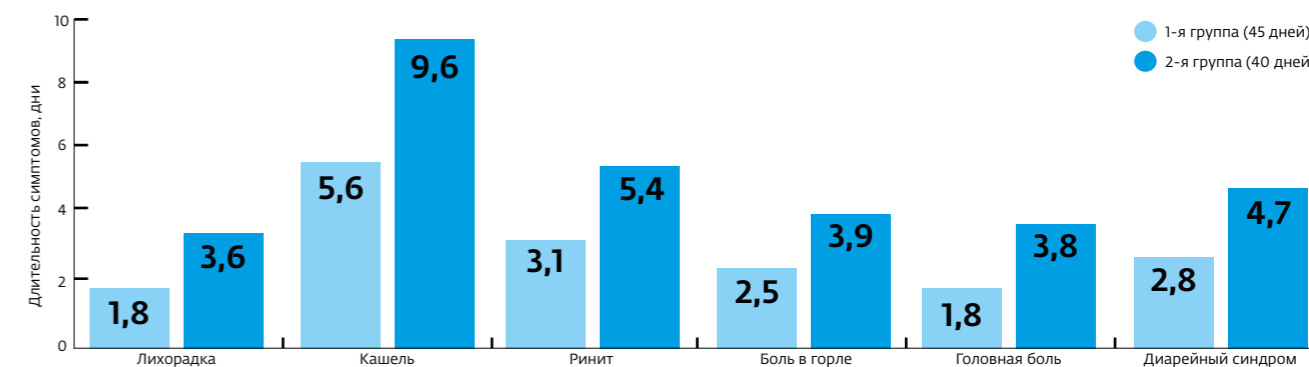


Рисунок 7. Динамика основных симптомов заболевания в обеих группах пациентов с COVID-19

заболевших COVID-19 детей в апреле – августе преобладали дети в возрасте 1 года – 6 лет (55%), на долю детей в возрасте 7–17 лет приходилось 45% [8].

Из 736 детей с лабораторно подтвержденным COVID-19 в большинстве случаев заболевание протекало в легкой форме (60%; n = 441), у 22% (n = 162) детей – бессимптомно. Тяжелая форма заболевания регистрировалась в 2% случаев (n = 15), в основном у детей из групп риска (ожирение, сахарный диабет, онкологическая патология) (рис. 5).

Длительность госпитализации пациентов определялась тяжестью состояния, наличием осложнений и сопутствующих заболеваний, а также отрицательным результатом диагностики на SARS-CoV-2-антиген. Большинство пациентов находилось на лечении в стационарных условиях 10–14 дней (69%; n = 508), средний срок госпитализации составил 11,4 дня.

Из 736 пациентов клинические проявления в виде ОРВИ (поражение только верхних отделов дыхательных путей) наблюдались у 49% пациентов (n = 360), пневмонии без дыхательной недостаточности – у 41% пациентов (n = 302), пневмонии с дыхательной недостаточностью – у 8% пациентов (n = 59). Лихорадка отмечалась у 61% пациентов (n = 449), чаще фебрильная; из других симптомов отмечалось поражение желудочно-кишечного тракта и нервной системы (рис. 6).

Опыт применения интерферона альфа-2b для лечения детей с COVID-19
Комплексная терапия с включением препаратов интерферона альфа-2b ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель для

наружного и местного применения по схеме и стандартную терапию в 1-й группе пациентов способствовала более быстрой по сравнению с группой сравнения ликвидации основных клинических симптомов заболевания: лихорадки, кашля, ринита, боли в горле, головной боли и диарейного синдрома (p < 0,05) (рис. 7).

Срок элиминации вируса со слизистых верхних дыхательных путей пациентов в 1-й группе был в 2–2,5 раза меньше, чем в 2-й: в 1-й группе элиминация наблюдалась в среднем на 4-й день, в 2-й – на 10-й (p < 0,05).

Приведем клинические примеры, демонстрирующие эффективность и безопасность препарата ВИФЕРОН® в составе комплексной терапии.

Клинический пример №1. Девочка, 6 лет, поступает на 3-й день от появления первых симптомов заболевания с жалобами при поступлении на субфебрильную лихорадку (3-й день), слабость, головную боль, сухой приступообразный кашель, насморк, боль в горле. Эпидемиологический анамнез: семейный контакт с больным COVID-19. Состояние при поступлении средней тяжести за счет интоксикации. В общем анализе крови: лейкопения, нейтрофильный сдвиг влево.

Высокая вирусная нагрузка подавляет интерфероновый ответ, что способствует развитию тяжелого поражения легких



Рисунок 8. Экзантема у ребенка с COVID-19 в виде распространенной пятнисто-папулезной сыпи (из архива И.Я. Лутфуллина)

В биохимическом анализе крови: острофазные белки – СРБ, фибриноген умеренно повышены. Мазок из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР – результат положительный. Сатурация – 95%. По данным компьютерной томографии легких, стадия КТ-1 (15% поражения легких). Диагноз: «новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтвержденная, среднетяжелое течение, пневмония КТ-1». Назначено следующее лечение: обильное питье, парацетамол при лихорадке, цефтриаксон 1 г в день в/м (этот случай был в августе – сентябре 2020 года, в настоящее время антибактериальная терапия не назначается). Дополнительно нами был назначен препарат ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные в дозе 1 000 000 МЕ ректально 2 раза в день и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения на слизистую оболочку носа 5 раз в день. На этом фоне отмечалась быстрая элиминация вируса: уже на 3-й день результат мазка из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР был отрицательный. Отмечено также быстрое купирование клинических симптомов: головной боли и лихорадки к 3-му дню, насморка и боли в горле – к 4-му, кашля – к 7-му. Побочных эффектов терапии выявлено не было, на 7-й день ребенок был выписан домой с клиническим выздоровлением.

Клинический пример №2. Девочка, 1 год 6 месяцев, поступает на 2-й день от начала заболевания с жалобами на фебрильную лихорадку до 39,5 °С с ознобом и проливным потом. На 2-й день болезни появилась распространенная экзантема на туловище, конечностях, голове (не затрагивая волосистую часть головы),

которая носила пятнисто-папулезный характер и бледнела при надавливании, не сопровождалась зудом, незначительно возвышалась над кожей и имела тенденцию к сгущению в складках. Эпидемиологический анамнез: у мамы результат мазка из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР положительный, симптомов заболевания нет. У девочки результат мазка из носоглотки к РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР также положительный. Отмечались умеренно выраженный катаральный синдром, боли в животе. В анализе крови: лейкопения, лимфопения, нейтрофильный сдвиг влево, снижение тромбоцитов, незначительное повышение острофазных белков (СРБ, фибриноген). Диагноз: «новая коронавирусная инфекция COVID-19, лабораторно подтвержденная, среднетяжелое течение, экзантема».

Экзантема при COVID-19 описана достаточно хорошо, она может быть самой разной: по типу псевдообморожения пальцев стоп и ладоней, везикулярная, уртикарная и др. В нашем случае была пятнисто-папулезная сыпь, менее специфичная, но наиболее частая на практике у детей (рис. 8).

Было назначено лечение: обильное питье, парацетамол внутривенно при лихорадке, дополнительно были назначены ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные 1 000 000 МЕ два

Эффект терапии с применением препаратов интерферона заключался в 2,5 раза более быстрой элиминации вируса и купировании клинических проявлений COVID-19

раза в день и ВИФЕРОН® Гель для наружного и местного применения 5 раз в день на слизистую носа. При наблюдении в динамике отмечались быстрая элиминация вируса со слизистых верхних дыхательных путей (на 3-й день пребывания в стационаре), купирование клинических симптомов: экзантема постепенно бледнела и полностью исчезла на 3-й день, лихорадка постепенно снижалась до субфебрильной и полностью исчезла к 4-му дню. Можно говорить о том, что удалось избежать перехода заболевания в более тяжелую форму и развития осложнений.

Выводы

Наш опыт лечения детей с COVID-19 препаратами интерферона альфа-2b ВИФЕРОН® по схеме в комплексе со стандартной терапией свидетельствует о высокой клинической эффективности сочетанного использования препарата в лекарственных формах суппозиторий ректальных в высоких дозировках и геля для наружного и местного применения. Эффект терапии заключался в 2,5 раза более быстрой элиминации вируса и купировании клинических проявлений заболевания. Мы можем также говорить о профилактике тяжелого течения заболевания при использовании препаратов ВИФЕРОН® с первых дней заболевания. Отсутствие побочных эффек-



тов от их применения, также и в комбинации с препаратами других групп (симптоматические средства, антибиотики, антикоагулянты и др.), свидетельствует о безопасности и дает право рекомендовать их для включения в стандартные схемы лечения больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрович Ю.С., Байбарина Е.Н., Баранов А.А., Вишнева Е.А., Зверева Н.Н., Иванов Д.О. и др. // Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 1 (24.04.2020). – М. – 2020. – 43 с. Режим доступа: https://static-3.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/100/original/24042020_child_COVID-19_1_Final.pdf.
2. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., Баранов А.А., Батышева Т.Т., Вашакмадзе Н.Д. и др. // Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей. Версия 2 (03.07.2020). – М. – 2020. – 73 с. Режим доступа: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf.
3. Park A., Iwasaki A. // Type I and Type III Interferons – Induction, Signaling, Evasion, and Application to Combat COVID-19. *Cell Host Microbe*. 2020; 27 (6): 870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
4. Zhou Q., Chen V., Shannon C.P., Wei X.S., Xiang X., Wang X., et al. // Interferon-α2b Treatment for COVID-19. *Front. Immunol.* 2020; 11: 1061. doi: 10.3389/fimmu.2020.01061.
5. Busnadiago I., Fernbach S., Pohl M.O., Karakus U., Huber M., Trkola A. et al. // Antiviral Activity of Type I, II, and III Interferons Counterbalances ACE2 Inducibility and Restricts SARS-CoV-2. *mBio*. 2020; 11 (5): e01928–20. doi: 10.1128/mBio.01928-20.
6. Walter M.R. // The Role of Structure in the Biology of Interferon Signaling. *Front Immunol.* 2020; 11: 606489. doi: 10.3389/fimmu.2020.606489.
7. Shen K., Yang Y., Wang T., Zhao D., Jiang Y., Jin R. et al. // Diagnosis, Treatment, and Prevention of 2019 Novel Coronavirus Infection in Children: Experts' Consensus Statement. *World J Pediatr.* 2020; 16 (3): 223–231. doi: 10.1007/s12519-020-00343-7.
8. Сафина А.И., Закиров И.И., Лутфуллин И.Я., Волянюк Е.В., Даминова М.А. // COVID-19 в детском возрасте: о чем говорит накопленный опыт? // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2020. – 65 (5). – 193–197. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197.



Респираторные вирусы: защита и профилактика детей

ДЕТИ БОЛЕЕ ВОСПРИИМЧИВЫ К РЕСПИРАТОРНЫМ ИНФЕКЦИЯМ, ЧЕМ ВЗРОСЛЫЕ, ТАК КАК ДЕТСКАЯ ИММУННАЯ СИСТЕМА ЕЩЕ НАХОДИТСЯ В РАЗВИТИИ. КАК ЗАЩИТИТЬ ДЕТСКИЙ ОРГАНИЗМ ОТ ВИРУСОВ И СОКРАТИТЬ РИСК ОСЛОЖНЕНИЙ, РАССКАЗАЛА ЗАВЕДУЮЩАЯ КАФЕДРОЙ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ С КУРСОМ ПО ФГБОУ ВО «КРАСНОЯРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. ПРОФ. В.Ф. ВОЙНО-ЯСЕНЕЦКОГО» МЗ РФ ДОКТОР МЕДИЦИНСКИХ НАУК, ПРОФЕССОР ГАЛИНА ПЕТРОВНА МАРТЫНОВА.



– Галина Петровна, за два года пандемии COVID-19 мы почти забыли про грипп, однако с 2021 года он все чаще дает о себе знать. Как сейчас выглядит структура заболеваемости респираторными инфекциями?

– Действительно, в РФ ежегодно регистрируется почти 35 млн случаев инфекционных заболеваний, и наиболее уязвимая группа населения, конечно, дети. Заболеваемость детей инфекционными и паразитарными болезнями без учета врожденных инфекций ежегодно достигает 8700–9400 случаев на 10 тыс. детского населения.

Особенностью эпидсезонов 2020–2022 годов явилась одновременная циркуляция возбудителя COVID-19, вирусов гриппа и других респираторных вирусов. На эпидемические процессы, вызванные коронавирусом, наслаивались сезонные респираторные вирусные инфекции, а затем и грипп.

Но если в прошлом году грипп почти не регистрировался, то в сезоне 2021–2022 годов он активно выявляется. В начале февраля были зафиксированы рекордные уровни заболеваемости ОРВИ и гриппом в целом по стране: 202,2 на 10 тыс. населения, что выше базовой линии (70,0) на 188,9%.

– Какой именно вариант вируса гриппа сейчас циркулирует? Как клинически он себя проявляет?

– Этиологическая структура гриппа неоднородна, известны три типа вирусов: А, В и С.

Традиционно в период подъема заболеваемости циркулирует сезонный вирус гриппа А (H3N2), пандемический штамм вируса гриппа А (H1N1) и вирус гриппа В (линия Victoria и Yamagata). Так, зимой 2021–2022 годов вирус гриппа А (H3N2) являлся преобладающим.

Вирусы гриппа обладают выраженным пантропизмом, иммуносупрессивным действием, обуславливая развитие тяжелых форм, присоединение бактериальной инфекции на любом этапе заболевания. По числу осложнений с гриппом не может сравниться ни один другой вирус. Грипп способен «проявлять тайные очаги инфекции», независимо от их локализации, чаще это органы дыхания и лор-органы, мочевыделительная, нервная системы, что, в свою очередь, значительно ухудшает как состояние пациента, так и прогноз заболевания.

– Галина Петровна, почему дети болеют чаще, чем взрослые люди?

– Удельный вес детей в структуре всех зарегистрированных случаев респираторных инфекций составляет 60–70%. Их высокая восприимчивость к ОРВИ обусловлена анатомо-физиологическими особенностями системы органов дыхания, состоянием иммунной системы ребенка, кратковременностью противовирусного иммунитета с учетом полиэтиологичности и высокой контагиозности респираторных вирусов. Иммунитет ребенка отличается от иммунитета взрослого человека, он только формируется. Новорожденных и детей первых месяцев жизни защищают материнские антитела, но уже к 6 месяцам организм малыша «учится» продуцировать свои антитела. В первые месяцы жизни наблюдаются дисбаланс клеточного (повышенное соотношение CD4/CD8) и гуморального иммунитета, незрелость Т-клеточного звена и ограниченная способность к формированию иммунологической памяти. В раннем и младшем возрасте организм ребенка становится способен к активной продукции антител класса IgG, параллельно происходят процессы перестройки гемопоэза, созревания лимфоцитов и формирования местного иммунитета слизистых оболочек. Все это создает предпосылки к реализации аллергических реакций (аутоиммунной патологии, атопии). В школьном возрасте идет активное созревание механизмов адаптивного иммунитета, завершается перестройка гемопоэза. В случае несостоятельности иммунных механизмов происходит срыв адаптации, приводящий к развитию хронических процессов.

В формировании и регуляции защитных сил организма в ответ на внедрение патогенов ключевую роль играют интерфероны (IFN) – первая

В формировании противовирусного ответа ключевую роль играют интерфероны (IFN) – первая линия противовирусной защиты организма

линия противовирусной защиты. Особую роль играют IFN 1-го типа, которые вырабатываются клетками с первых минут вирусной агрессии и проявляют свою активность независимо от таксономического профиля вируса. Интерфероны препятствуют проникновению вируса в клетку, блокируют их репликацию, обладают иммуномодулирующим и антипролиферативным действием.

При этом процесс синтеза IFN в организме имеет возрастные особенности. «Ранний IFN» (новорожденные и дети раннего возраста) обладает низкой противовирусной и иммуномодулирующей активностью. У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года способность к продукции IFN клетками периферической крови снижена в 9 раз, а у детей от 1 года до 3 лет – в 6 раз по сравнению со взрослыми. Только к 8 годам система IFN достигает активности взрослого человека, что и является причиной высокой восприимчивости детей к вирусным инфекциям. У пациентов, страдающих бронхиальной астмой, атопическим дерматитом, аллергическим ринитом, поллинозами и другими фоновыми заболеваниями, развивается нарушение функциональной активности системы IFN, транзиторная иммуносупрессия, что в случае повторных (рекуррентных) инфекций является причиной не только тяжелого, но и осложненного течения заболевания. Важную роль в развитии заболевания играют и сами вирусы, которые в процессе эволюции выработали целый ряд активных и пассивных механизмов,



позволяющих им ускользнуть от системы IFN, ингибируя его продукцию в организме.

– Сейчас мир захлестнула волна нового штамма – «омикрон». Как вы можете охарактеризовать этот вариант вируса?

– Штамм коронавируса «омикрон» обнаружен в Ботсване и ЮАР в ноябре 2021 года. Эпидемиологической особенностью штамма является высокая контагиозность, поэтому «омикрон» стал доминирующим практически во всех странах, включая Россию. По мнению специалистов, им могут заразиться переболевшие и вакцинированные. Если говорить о росте заболеваемости COVID-19 среди детского населения, то нарастает значительное возрастание среди заболевших доли детей первых лет жизни, а также увеличение удельного веса тяжелых форм заболевания. SARS-CoV-2, как и другие вирусы, блокирует выработку IFN в организме, затрудняет ранний противовирусный ответ, что и определяет нарастание тяжести заболевания. В то же время вирус не способен подавлять действие IFN, введенного в организм извне. Отсюда следует, что применение препаратов рекомбинантного IFN-альфа-2b с их противовирусным и иммуномодулирующим действием является неотъемлемой частью терапии COVID-19.

У детей в возрасте от 1 месяца до 1 года способность к продукции IFN клетками периферической крови снижена в 9 раз по сравнению со взрослыми

В феврале 2022 года появился еще один вариант SARS-CoV-2 – «стелс-омикрон», удельный вес которого в структуре циркулирующих штаммов составлял до 20%. Этот вариант отличается тем, что его труднее обнаружить во время лабораторного тестирования. Что касается клинических проявлений, то они практически не отличаются от обычных симптомов ОРВИ или симптомов, вызванных штаммом «омикрон»: это першение и сухость в горле, насморк, чихание, легкие мышечные боли и усталость, туман в голове, различного рода сыпи, конъюнктивит, тошнота и рвота, ночная потливость и сонливость. «Стелс-омикрон» может проявить себя повышенной утомляемостью, мышечными болями и головокружением. Эти симптомы могут появляться и исчезать в течение дня. Несмотря на недостаточную изученность этого варианта вируса, уже есть данные о том, что «стелс-омикрон» чаще поражает людей, не прошедших вакцинацию, в том числе детей. Надежную защиту от него, по предварительным данным, не дает и ранее перенесенная инфекция, вызванная штаммом «омикрон», но у людей, которые сделали прививку, значительно меньше риск заболевания.

– Известно, что препараты интерферона широко применяются для лечения и профилактики COVID-19. Мы знаем, что вы проводили исследование на эту тему. Какие результаты вам удалось получить?

– Результаты исследований ученых многих стран показали ведущую роль системы IFN в патогенезе COVID-19. Доказано, что на ранних стадиях болезни SARS-CoV-2 тормозит синтез собственного IFN в организме, запускает иммунные реакции в направлении развития воспалительного процесса и неблагоприятного течения болезни. В связи с этим перспективным направлением при выборе противовирусной терапии COVID-19 у детей является использование препаратов рекомбинантного IFN-альфа-2b, поскольку именно детский возраст ограничивает применение целого ряда препаратов из-за возрастных ограничений и возможности развития неблагоприятных явлений. Особый интерес в этом направлении представляет препарат рекомбинантного IFN-альфа-2b ВИФЕРОН®, обла-

дающий противовирусной и иммуномодулирующей активностью, широко используемый у детей всех возрастных групп начиная с рождения, взрослых, а также беременных с 14-й недели гестации. Многолетний опыт применения рекомбинантного IFN-альфа-2b в лечении и профилактике сезонных ОРВИ и целого ряда других инфекционных заболеваний, доступность препарата, удобные формы выпуска и относительно скромная стоимость – только часть его преимуществ.

Так, согласно результатам проведенного нами исследования, у пациентов, которым на фоне базисной терапии назначались препараты ВИФЕРОН® Суппозитории ректальные и ВИФЕРОН® Гель, статистически значимо, по сравнению с детьми контрольной группы, сократились сроки купирования основных клинических симптомов COVID-19: с 7 до 3 дней, болей в горле – с 7 до 3 дней, гиперемии в ротоглотке – с 10 до 5 дней, легкого кашля – с 7 до 5 дней, катарального конъюнктивита – с 5 до 3 дней, нарушений обоняния и вкуса – с 10 до 4 дней. Сроки элиминации SARS-CoV-2 из носоглотки у пациентов, получающих комбинированную терапию препаратами ВИФЕРОН®, также статистически значимо сократились на 5 дней, что указывает на его высокую противовирусную активность.

– Почему нужно применять обе формы для лечения коронавирусной инфекции: и свечи, и гель?

– Обе лекарственные формы дополняют друг друга. ВИФЕРОН® Гель способствует защите слизистых оболочек верхних дыхательных путей как места входных ворот для SARS-CoV-2, активируя противовирусный иммунитет. Применение топической формы IFN в виде геля позволяет дозированно вводить препарат, поскольку, преодолевая гидрофобную слизь полости носа, действующее вещество из геля выделяется равномерно в течение 5 часов. Введенный ректально ВИФЕРОН® быстро всасывается и попадает в лимфатическую систему, оказывая системное действие и подавляя провоспалительное действие вирусов. Именно комбинация двух лекарственных форм препарата ВИФЕРОН® оказывает наиболее мощное противовирусное действие.



– Почему вы использовали дозировку 1 и 3 млн МЕ для лечения пациентов детского возраста?

– При лечении детей с COVID-19 создание высоких концентраций IFN в периферической крови оправданно. Для детей в возрасте от 1 до 7 лет мы применяли схему с включением свечей ВИФЕРОН в дозе 1 млн МЕ, для детей старше 7 лет – 3 млн МЕ. Как я уже говорила, новый коронавирус сам блокирует выработку IFN, которого у детей мало, в связи с особенностями иммунной системы. Для того чтобы повысить уровень сывороточного IFN до терапевтических значений и оказать противодействие высокопатогенному вирусу, необходимо назначение высокодозной интерферонотерапии. Да, они выше, чем при стандартных ОРВИ, но и SARS-CoV-2 ведет себя агрессивнее. Также важно отметить, что при применении данных дозировок нами не было выявлено нежелательных побочных эффектов у детей, а это очень важный вывод, особенно для этой категории пациентов.

– Галина Петровна, что посоветуете для профилактики ОРВИ?

– Поскольку ОРВИ – это полиэтиологическая группа заболеваний, то и подходы к их про-



Aleksandra Suzi/Shutterstock/FOTODOM

Чтобы повысить уровень IFN до терапевтических значений и оказать противодействие высокопатогенному вирусу SARS-CoV-2, необходимо назначение высокодозной интерферонотерапии

организация рационального режима дня ребенка, полноценный сон, исключение переутомления, обязательные прогулки без переохлаждения, ограничение посещения мест большого скопления людей и др., исключение пассивного табакокурения в семье, полноценное питание.

Важную роль на сегодня имеет применение препаратов, повышающих общую резистентность организма и предупреждающих развитие заболевания. Рекомендуется использование препаратов с барьерным эффектом, чтобы добиться активации мукоцилиарных факторов защиты слизистых оболочек в местах входных ворот при меньших дозировках. Применение препарата ВИФЕРОН® Гель интраназально (36 000 МЕ/мл) нормализует систему интерферона, а также ключевые параметры противовирусного врожденного и адаптивного иммунитета. Исследования подтверждают, что использование препарата ВИФЕРОН® с целью профилактики позволяет снизить заболеваемость острыми респираторными инфекциями в 2,8 раза, что позволяет также рекомендовать его и на стадии реабилитации после перенесенной инфекции.

филактике различны. К одному из самых эффективных способов профилактики относится вакцинация. Однако на сегодняшний день существуют вакцины только против гриппа и коронавирусной инфекции. При этом вакцинация против новой коронавирусной инфекции пока разрешена только детям с 12 лет с согласия родителей.

Благодаря специфической профилактике уровень заболеваемости гриппом в последние годы удалось значительно снизить. Ежегодной вакцинации против гриппа подлежат дети с 6 месяцев, учащиеся 1–11-х классов и студенты. При этом необходимо помнить, что для достижения популяционного иммунитета необходимо ежегодно охватывать не менее 75% людей в каждой группе высокого риска заражения.

Против других респираторных вирусных заболеваний меры специфической профилактики не разработаны, поэтому важную роль приобретают неспецифические методы профилактики. К ним относятся, в частности,

М.С. Маслов: «Педиатрия – это самая чудесная, самая благородная специальность»

«ЕСЛИ БЫ МЕНЯ СПРОСИЛИ, КАКУЮ БЫ ПРОФЕССИЮ Я ВЫБРАЛ, ЕСЛИ БЫ БЫЛ МОЛОД, С ПОЛНОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ ГОВОРЮ: Я ПОШЕЛ БЫ НА ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ФАКУЛЬТЕТ. ПЕДИАТРИЯ – ЭТО САМАЯ ЧУДЕСНАЯ, САМАЯ БЛАГОРОДНАЯ СПЕЦИАЛЬНОСТЬ» – ЭТИ СЛОВА МИХАИЛ СТЕПАНОВИЧ МАСЛОВ СКАЗАЛ НА ТОРЖЕСТВЕННОМ ЗАСЕДАНИИ, ПОСВЯЩЕННОМ СВОЕМУ 75-ЛЕТИЮ. ВРАЧ, ПЕДАГОГ, УЧЕНЫЙ М.С. МАСЛОВ ОТДАЛ ВСЮ СВОЮ ЖИЗНЬ НАУКЕ И МЕДИЦИНЕ, ОСТАВИВ ПОСЛЕ СЕБЯ СОТНИ ТРУДОВ И ОДНУ ИЗ ВЕДУЩИХ НАУЧНЫХ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ШКОЛ СТРАНЫ.



НАЧАЛО БОЛЬШОГО ПУТИ

Михаил Степанович родился в мае 1885 года в семье крестьянина в городе Нарве Санкт-Петербургской губернии (сейчас – территория Эстонии). В то время начальное образование для крестьянского ребенка было доступно только в земской двух- или трехлетней школе. В таком учебном заведении дети разного возраста занимались одновременно в одной классной комнате, а единственный учитель поочередно объяснял материал и давал задания ученикам разных классов. Обучение не было обязательным, многие родители не отпускали детей в школу, если дома нужна была помощь

по хозяйству. Но Степан Устинович и Ольга Яковлевна, родители Михаила, были иных взглядов. Маленький Михаил показал себя очень способным и трудолюбивым учеником и по окончании школы был принят в Нарвскую гимназию. Обучение в ней было платным, и семья Масловых не могла себе это позволить. Но Михаил все-таки поступил в гимназию – расходы взял на себя один из нарвских священников. Впрочем, Михаил и сам рано начал зарабатывать: с 6-го класса он занимался репетиторством. В 1904 году, окончив гимназию с золотой медалью, Михаил блестяще сдал вступительные экзамены в Императорскую Военно-медицинскую академию в Петербурге (ВМА).



Wikimedia Commons/Karl Bulla

Профессор А. Шкарин проводит занятия со слушателями Военно-медицинской академии. 3-й слева – М. Маслов, 1910 год

ПЕРВЫЕ ШАГИ В НАУКЕ

Уже в первые университетские годы Михаил понял, что хочет стать не просто врачом – его интересовала исследовательская работа. В качестве ученого он впервые попробовал себя на 3-м курсе, когда на кафедре патологической анатомии вместе с профессором Александром Ивановичем Моисеевым изучал этапы развития кровеносной системы плода. Эти первые шаги в науке студента Маслова определили будущие направления работы великого ученого. Окончив с отличием академию, М.С. Маслов получил право «научного усовершенствования» на одной из кафедр, и он с уверенностью выбрал кафедру детских болезней.

В начале прошлого века в медицинском обществе получило развитие такое научное направление, как возрастная физиология, изучавшая особенности функционирования различных систем организма в зависимости от возраста. Это имело важное значение для развития всех направлений педиатрии, так как детский организм работает иначе, чем взрослый, и важнейшую роль в его развитии оказывает множество факторов, действующих на разных этапах роста и взросления. Следуя за передовыми научными исследованиями,

Михаил Маслов развивает в своей диссертации на степень доктора медицины тему биологического значения фосфора для растущего организма.

Важной вехой в становлении ученого стала командировка в Европу, где он, в частности, увидел, как устроена работа немецких, австрийских, швейцарских детских больниц. Это был краткий, но полезный опыт, который пригодится Михаилу Степановичу совсем скоро...

В венской клинике М.С. Маслов под руководством Клеменса Пирке изучал биохимию и успел прослушать курс лекций по оториноларингологии и рентгеновской диагностике, прежде чем его рабочая поездка, которая должна была продлиться два года, оборвалась из-за Первой мировой войны. Всего через семь месяцев после отъезда за рубеж молодому доктору пришлось возвращаться в Петроград, и уже через два дня по прибытии он выехал в Рыбинск, где принял руководство эвакуационным госпиталем.

«НИКОГДА НЕ ОСТАНАВЛИВАТЬСЯ!»

Что такое госпиталь в военное время? Круглосуточные хирургические операции, непрерывное поступление раненых с фронта. Но именно в это тяжелое время, которое совпало с первыми годами самостоятельного научного и руководящего труда, Михаил Степанович выработал одно из своих жизненных правил, которое хорошо сформулировал один из его учеников, профессор А.Ф. Тур: «В своей исследовательской деятельности, продолжавшейся более полувека, Михаил Степанович никогда не останавливался, всегда шел вперед, искал новое и часто говорил своим учениками и

М.С. Маслов утвердил функционально-биохимический подход к изучению организма ребенка в норме и при патологии

сотрудникам: «Кто остановится, тот неизбежно покатится назад, быстро отстанет от современного уровня науки».

Несмотря на крайне напряженный график работы в госпитале, доктор Маслов не прекращал научной деятельности. В эти годы, в частности, он проводил исследования на тему ферментативной ценности грудного молока в сравнении с коровьим и козьим.

Весной 1918 года, когда был подписан Брестский мир, Михаил Степанович вернулся в Петроград, где возобновил работу на кафедре детских болезней ВМА в качестве ассистента, а вскоре начал преподавать: первые его лекции были посвящены патогенезу детских диатезов и ортостатической альбуминурии. Молодого ученого высоко ценил его наставник и руководитель – Александр Николаевич Шкарин, считая его «надежным человеком с горячим сердцем и холодным разумом». В лице Михаила Маслова профессор видел своего главного преемника. Поэтому, когда со А.Н. Шкариным произошла трагедия (доктор попал в аварию, возвращаясь от больного ребенка), он, понимая, что вряд ли выживет, успел завещать руководство кафедрой своему ученику. Это решение было поддержано коллегами. Так в 1921 году в возрасте 36 лет Михаил Степанович Маслов стал профессором и руководителем кафедры детских болезней ВМА.

ДЕТСКАЯ КЛИНИКА ВМА

Время после Гражданской войны было нелегкое: разруха, голод, детская беспризорность и очень высокая смертность. М.С. Маслов одновременно с научно-исследовательской деятельностью занялся обустройством детской клиники ВМА, которая всегда оставалась его любимым детищем. Здесь имелись свои лаборатории – клиническая и биохимическая, а также кабинет физиотерапии и рентгеновской диагностики, молочная кухня и детская консультация. В 1921 году в детской клинике было всего 27 коек. Со временем при кафедре появились ясли, пункт охраны материнства и младенчества – «предшественник» женской консультации. В 1938 году, после капитального ремонта, в детской клинике открылось специальное инфекционное отделение для больных детей, а общее число коек выросло в два раза. Здесь под началом М.С. Маслова велась научная работа, плодами которой становились фундаментальные труды, актуальные до сих пор. В 1924 году была опубликована монография «Учение о конституциях и аномалиях конституции (диатезах) в

детском возрасте и их биологическом и патологическом значении», в 1926–1927 годах – руководство «Основы учения о ребенке и особенностях его заболеваний».

Результатами исследований становились новые методы лечения, среди которых – лечение токсических и субтоксических диспепсий грудным, миндальным и соевым молоком, лечение колитов углеводной диетой, диетотерапия хронических расстройств питания, лечение острых и хронических пневмоний рентгеном и диатермией, лечение декомпенсации сердца инсулином с глюкозой, лечение бациллоносительства хлорными ингаляциями и многое другое. Благодаря новым методам лечения детская смертность в стране к 1940 году снизилась по сравнению с 1925-м при бронхопневмонии в два раза, при токсической диспепсии – в десять раз, при менингитах раннего возраста – на 60%.

ПЕРВЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ ВУЗ В МИРЕ

Помимо научной деятельности и заботы о детской клинике ВМА, Михаил Степанович ставил вопрос о преемственности педиатрических знаний и образовании врачей-педиатров. Ни в советских мединститутах, ни за границей педиатров не готовили, ими становились уже в рамках последипломного образования.



Ребенок в клинике

Фото предоставлено пресс-службой ЛПМИ, www.gpmlu.org



фото предоставлено пресс-службой ЛПМИ, www.gpmi.org

М.С. Маслов читает лекцию студентам ЛПМИ

Благодаря активной организационной работе М.С. Маслова в январе 1925 года был открыт научно-практический институт охраны материнства и младенчества, в котором он сам возглавил кафедру физиологии, гигиены и диететики раннего детского возраста и кафедру патологии.

В 1935 году институт охраны материнства и младенчества был преобразован в Ленинградский педиатрический медицинский институт (ЛПМИ), который стал первым в мире педиатрическим вузом.

Это было результатом большой подготовительной работы и значительным достижением в истории медицины. Михаил Степанович возглавил в ЛПМИ кафедру патологии детского возраста и написал первый учебник для студентов – «Краткий курс детских болезней». Под его же руководством разрабатывалась вся учебная программа.

НАУЧНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Следуя всю жизнь своему кредо «никогда не останавливаться», М.С. Маслов никогда не прекращал исследовательской деятельности. Так, в первые дни Великой Отечественной войны, которая сильно повлияла на планы становления ЛПМИ, Михаил Степанович вместе с коллегами разрабатывал противовоздушную

и противохимическую защиту для детей. Будучи в эвакуации с 1941 по 1944 год в Самарканде, совместно с сотрудниками кафедры детских болезней ВМА им было выпущено около 40 научных работ. Маслов в этот период завершил свое исследование белкового и жирового обмена при нефритах и гепатитах, разрабатывал методы функциональной диагностики внешнего дыхания у детей, изучал туберкулез и начал работать над монографией, посвященной диагнозу и прогнозу детских заболеваний, – одной из важнейших в его карьере.

Направления научных исследований М.С. Маслова очень разнообразны. Им глубоко изучены функциональные и биохимические особенности детского организма, причины и методы лечения диатезов, особенности индивидуальной реактивности ребенка, этиология, патогенез и патогенетическая терапия острых и хронических расстройств пищеварения и питания, септические состояния у детей грудного возраста, гепатиты, нефропатии, пневмонии и сердечно-сосудистые заболевания в педиатрической практике.

Профессор М.С. Маслов утвердил функционально-биохимический подход к изучению организма ребенка в норме и при патологии; ввел в практику исследований серологические маркеры, определяющие здоровье и болезнь; сформулировал понятие об индивидуальной реактивности ребенка, связанное с его конституцией; выработал критерии для выделения детей, предрасположенных к различным заболеваниям, в так называемые группы риска. Впоследствии функционально-биохимический подход стал важной составляющей любого медицинского исследования.

Большое внимание в клиниках М.С. Маслова уделяли заболеваниям органов дыхания – лечению пневмоний и дыхательной недостаточности. Были созданы специальные боксы, в которые уже в приемном отделении помещались дети для кислородной терапии. Важным условием лечения и профилактики хронических форм заболеваний считалось содержание детей в клинике до полного выздоровления. Параллельно проводили лечение сопутствующих заболеваний: рахита, анемии. В 1958 году по инициативе М.С. Маслова был открыт санаторий для больных бронхиальной астмой и хроническими пневмониями на территории Сестрорецкого курорта. В санатории

применяли новые методы лечения, такие как аэрозольтерапия, интратрахеальное введение лекарственных веществ.

Объединяющей платформой всех многообразных проблем, которыми занимались возглавляемые Михаилом Степановичем коллективы, являлась оценка особенностей детского возраста с точки зрения морфофункциональной дифференцировки органов и систем растущего организма. Этот подход к изучению стал основным принципом, определившим само понятие «школы Маслова».

ПЕДИАТР И ПЕДАГОГ

М.С. Маслов всю жизнь оставался руководителем двух кафедр: кафедры детских болезней в Военно-медицинской академии и кафедры патологии детского возраста в Ленинградском педиатрическом медицинском институте. Благодаря этому сотрудничеству ему удалось сплотить вокруг себя большое количество коллег и учеников, организовать крупные исследовательские проекты.

Большое внимание М.С. Маслов уделял своим студентам, считая, что в подготовке будущего врача очень важно развитие клинического мышления. Как вспоминала ученица М.С. Маслова, профессор А.А. Валентинович, «Михаил Степанович всегда говорил, что вдумчивый врач в каждом больном должен черпать материал для увеличения своего научного багажа и получить в своей врачебной деятельности то глубокое, высшее удовлетворение, которое дает сочетание научного анализа и успешно проведенного лечения».

Работа Михаила Степановича с учениками, многие из которых стали его последователями, строилась на принципах сотрудничества. С большим воодушевлением он читал лекции, отличающиеся новизной научного подхода и содержательностью. Под его крылом воспитано более полусотни докторов и кандидатов медицинских наук, 21 его ученик стал профессором.

ПАМЯТЬ: ДОКТОР С БОЛЬШОЙ БУКВЫ

3 июня 1961 года, когда не стало М.С. Маслова, страна потеряла не только замечательно-го доктора и ученого, но и яркую разностороннюю личность: Михаил Степанович был вдумчивым читателем и театралом, хорошим

шахматистом и виолончелистом. В 1961 году Академия медицинских наук СССР учредила премию имени М.С. Маслова за лучшие работы по педиатрии. Его имя носил первый в Ленинграде детский клинический санаторий для пациентов с пневмонией, в родной Нарве в его честь названа улица.

Заслуги Михаила Степановича перед страной и медицинской наукой отмечены многочисленными наградами: он кавалер нескольких орденов: ордена Красной Звезды (1940), ордена Красного Знамени (1945), дважды ордена Трудового Красного Знамени (1946 и 1948), ордена Ленина (1947). В 1923 году М.С. Маслов был избран председателем Общества детских врачей Санкт-Петербурга. Всю жизнь он сохранял свое безусловное лидерство врача и ученого на этом посту. Кроме того, М.С. Маслов был принят в зарубежные медицинские общества: он был действительным членом Польской академии наук, почетным членом Чехословацкого медицинского общества им. Я. Пуркине, членом научного общества педиатров Болгарии и членом-корреспондентом Парижского общества педиатров.

Для своих учеников и коллег Михаил Степанович остается примером упорства и мудрого руководства, но главное его достижение – здоровье тысяч детей. Неслучайно на надгробном памятнике М.С. Маслова на Богословском кладбище в Санкт-Петербурге выполнен символический горельеф: ребенок с яблоком в руке.

**Михаил Степанович
часто говорил
своим ученикам:
«Кто остановится,
тот неизбежно
покатится назад,
быстро отстанет
от современного
уровня науки»**



Кроссворд

ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

- 2. Вещество, обладающее признаками генетически чужеродной информации и при введении в организм вызывающее развитие иммунного ответа.
- 3. Вирусы гриппа являются типичными представителями этого семейства.
- 8. Вырабатываются организмом для нейтрализации клеток патогенов (бактерий, вирусов).
- 9. Нарушение бронхиальной проходимости при ОРВИ с последующим увеличением сопротивления потока воздуха при вентиляции.
- 11. Поверхностный антиген вируса гриппа с ферментативной активностью.
- 14. Сопротивляемость организма, способность противостоять и бороться с инфекциями.
- 18. Короткая белковая цепочка, состоящая из аминокислотных остатков.
- 19. Общее название ряда белков со сходными свойствами, выделяемых клетками организма в ответ на вторжение вируса.
- 20. Препарат, обеспечивающий организму появление приобретенного иммунитета к конкретному антигену.

- 25. Стойкое изменение генома, в результате которого вирус приобретает новые свойства.
- 26. Возбудитель ОРВИ, относящийся к семейству Picornaviridae, обладающий избирательной тропностью к эпителию полости носа.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

- 1. Способность микроорганизма проникать в организм хозяина и вызывать заболевание.
- 4. Метод определения антигенов респираторных вирусов специфическими антителами с флуоресцентными маркерами.
- 5. Вирус, визитной карточкой которого является конъюнктивит.
- 6. Наиболее характерное для новорожденных поражение дыхательной системы.
- 7. Воспалительное заболевание слизистой оболочки глаза и роговицы, вызываемое аденовирусами.
- 10. Дополнительная оболочка, покрывающая капсид вируса гриппа.
- 12. Острая антропонозная инфекция с преимущественным поражением верхних отделов респираторного тракта.

- 13. Вариант вируса, относящийся к одному виду со стабильными и наследуемыми свойствами.
- 15. Общепринятое название самой масштабной пандемии гриппа.
- 16. РНК-содержащий вирус, который может поражать дыхательные пути и кишечник человека, не вызывая серьезного заболевания.
- 17. Белок, играющий ключевую роль в процессе проникновения вируса гриппа в клетки респираторного тракта.
- 21. Этот эпителий служит местом размножения респираторных вирусов.
- 22. Патологическое состояние, возникающее при гриппе и характеризующееся гипертермией, угнетением сознания.
- 23. Синдром, проявляющийся в повреждении сосудов во время гриппа.
- 24. Наиболее частое осложнение гриппа, возникающее при присоединении бактериальной микрофлоры.